Aus dem Universitätsklinikum Charlottenburg
Abteilung für Innere Medizin
Schwerpunkt: Gastroenterologie
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. K.E. Hampel

MANOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN DER MOTORISCHEN FUNKTION VON ÖSOPHAGUSKORPUS UND UNTEREM ÖSOPHAGUSSPHINKTER UNTER DEM EINFLUSS VON STIMULATION UND HEMMUNG DER GLATTEN MUSKULATUR

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Angela Beuth
aus Berlin

Berlin ~~1985~~
1986

Aus dem Universitätsklinikum Charlottenburg, Abteilung für
Innere Medizin, Schwerpunkt: Gastroenterologie
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. K.E. Hampel

Manometrische Untersuchungen der motorischen Funktion von Ösophaguskorpus und unterem Ösophagussphinkter unter dem Einfluß von Stimulation und Hemmung der glatten Muskulatur

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Angela Beuth
aus Berlin

Berlin 1985

Referent: Prof. Dr. med. K.E. Hampel

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Palme

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.06.1986

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	6
1.1	Ösophagusmanometrie	6
1.1.1	Historische Entwicklung	6
1.1.2	Indikationen	8
1.1.3	Manometrisches Normalverhalten des unteren ösophagealen Sphinkters und der ösophagealen Motilität	9
1.1.3.1	Ösophageale Peristaltik	9
1.1.3.2	Unterer ösophagealer Sphinkter (UÖS)	12
1.2	Fragestellung	13
2	Material und Methode	16
2.1	Probanden	16
2.2	Manometrisches Verfahren	16
2.2.1	Grundprinzip der Perfusionsmanometrie	18
2.2.2	Hydraulisch-kapillares Infusionssystem	18
2.2.3	Der Katheter	19
2.2.4	Druckwandler, Verstärker und Anzeigeeinheit	19
2.2.5	Methode des Katheterdurchzuges	19
2.2.6	Einflußgrößen auf die Druckmessung mit der Perfusionsmanometrie	20
2.3	Substanzen	22
2.4	Durchführung der Untersuchung	23
2.5	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Ruhedruckwerte im unteren Ösophagussphinkter (UÖS)	27
3.2	Peristaltische Kontraktionen	29
3.2.1	Amplitude	29
3.2.2	Dauer	31
3.2.3	Druckanstiegsgeschwindigkeit	33
3.2.4	Ausbreitungsgeschwindigkeit	35
3.2.5	Beobachtungen bei Auslösung von peristaltischen Kontraktionen nach Schlucken eines Bolus	36

Seite

3.3	Vergleich der von den verschiedenen Substanzen bewirkten Veränderungen intraösophagealer Druckverhältnisse	36
3.3.1	Nifedipin und Isosorbidmononitrat	36
3.3.2	Pirenzepin und Nifedipin bzw. Isosorbidmononitrat	38
3.4	Nebenwirkungen	39
3.5	Tabellen	40
4	Diskussion	46
4.1	Grundlagen und Einflüsse auf die Funktion des unteren ösophagealen Sphinkters	46
4.2	Nifedipin und Isosorbidmononitrat	48
4.3	Pirenzepin	54
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	61

Abkürzungen:

UÖS = unterer ösophagealer Sphinkter
OÖS = oberer ösophagealer Sphinkter
RPT = schneller Durchzug des Katheters
SPT = stationärer Durchzug des Katheters
IGD = intragastraler Druck
IÖD = intraösophagealer Druck
SD = Standardabweichung
SEM = Standardfehler

1 Einleitung

1.1 Ösophagusmanometrie

1.1.1 Historische Entwicklung

Die ersten Studien über Druckabläufe im Gastrointestinaltrak wurden 1883 von Kronecker und Meltzer durchgeführt (70, 64), die einen luftgefüllten Ballon zur Druckregistrierung verwandten. In den 40er Jahren wurden dann überwiegend wassergefüllte Ballons für manometrische Untersuchungen eingesetzt (53, 10, 48). Aufgrund von technischen Nachteilen dieser Ballonmethode - wie Abhängigkeit der Ergebnisse vom Ballondurchmesser, Einflüsse des Ballons auf die ösophageale Motilität und Ungenauigkeiten bei der Erfassung schneller Druckänderungen - war ihre routinemäßige Anwendung für klinische Zwecke nicht möglich (80, 11, 85, 88).

In den 50er Jahren wurden manometrische Untersuchungen im Ösophagus zum ersten Mal mit Hilfe von flüssigkeitsperfundierten Kathetern durchgeführt (83, 86, 54, 67, 90, 34, 97, 79). Harris, Winans und Pope sowie Winans und Harris stellten in ihren Studien in den 60er Jahren fest, daß zur Gewinnung quantitativer Meßergebnisse eine konstante Perfusion des Katheters notwendig ist (47, 110, 81).

Waldeck kam in seinen Untersuchungen 1972 zu dem Ergebnis, daß für eine genaue Erfassung der Druckverhältnisse im unteren ösophagealen Sphinkter (UÖS) der konstant perfundierte Katheter kontinuierlich durch den UÖS gezogen werden muß (101). Obgleich nun mit dem Perfusionsverfahren der Druck im UÖS quantitativ gemessen werden konnte, ergaben sich Schwierigkeiten in der exakten Erfassung schneller Druckänderungen wie sie bei der ösophagealen Peristaltik vorkommen (83, 93, 114). Diese konnten dann mit der Entwicklung des hydraulisch kapillaren Infusionssystems von Dodds und Arndorfer in den 70er Jahren weitgehend beseitigt werden (2, 23).

Neben den Perfusionsverfahren wurden ebenfalls in den 50er Jahren die ersten Messungen mit elektromagnetischen intrakorporalen Mikrotransducern durchgeführt (83, 82, 13), die eine direkte Wandlung der über eine Membran registrierten Druckschwankungen in elektrische Signale ermöglichten. Diese Art der Druckregistrierung wurde 1950 von Gauer und Gienapp für intraarterielle und intracardiale Druckmessungen entwickelt (35) und erstmalig von Quigley (1950) bzw. Butin (1953) zur Erfassung von Druckabläufen im Ösophagus übernommen (82, 13). Diese Methode zeigte bei Verwendung im ösophagealen Bereich jedoch den Nachteil, daß die druckempfindliche Meßmembran den Druck nur an einem definierten Punkt innerhalb des Ösophagus registrierte. Die Perfusionsmethode machte es dagegen für die Messung des Druckes in einer bestimmten Region des Ösophagus möglich, daß Meßwerte von verschiedenen Stellen dieser Region in einem Meßvorgang gleichzeitig gewonnen werden konnten, weil der hierbei verwendete Meßkatheter nicht nur über eine, sondern mehrere gegeneinander versetzt liegende druckregistrierende Meßöffnungen verfügte.

Auch bei den später hergestellten intrakorporalen Systemen (Millar Instruments, Systeme von Honeywell und Sensotec), die über die Widerstandsänderung eines Dehnungsmeßstreifens arbeiteten, blieb dieses Problem (73, 27) neben denen der Temperaturempfindlichkeit und der mechanischen Anfälligkeit dieser Apparaturen bestehen (27).

In den 70er Jahren wandten Waldeck und Kaye ein intrakorporales Druckmeßverfahren mit circumferentieller Druckregistrierung durch Umgeben des Druckwandlers mit einem flüssigkeitsgefüllten Ballon und einer flüssigkeitsgefüllten Meßkammer an (58, 60). Dieses System konnte sich jedoch wegen seiner Temperaturempfindlichkeit und mechanischen Anfälligkeit nicht durchsetzen. 1977 berichteten Förster und Weihrauch über ein von ihnen entwickeltes intrakorporales Meßverfahren, welches im Gegensatz zu den vorher genannten weder eine Temperaturempfindlichkeit noch mechanische Anfälligkeit zeigte (103).

Dieses System wies aber immer noch den Nachteil auf, daß Druckwerte nur über eine kleine Membran an einer Stelle der Meßsonde registriert werden konnten.

Zur Ösophagusmanometrie werden heute intrakorporale wie auch Perfusionsverfahren angewandt, wobei letztere wahrscheinlich aus o.g. Gründen häufigere Verwendung finden.

1.1.2 Indikationen

Die Ösophagusmanometrie ist ein valides Verfahren, um intraösophageale Druckabläufe quantitativ zu erfassen und aufzuzeichnen (93, 2, 94); sie gibt jedoch keine Information über die Art morphologischer Veränderungen im Bereich des Ösophagus. Sie kann im Rahmen der Diagnostik von Erkrankungen angewandt werden, die eine Störung der ösophagealen Motilität und/oder abnormes Druckverhalten der Sphinkteren zeigen wie Achalasie, diffuser Ösophagusspasmus, Inkompetenz des UÖS, Kollagenosen, wie Sklerodermie und Neuropathien (z.B. diabetische Neuropathie). Bei unklaren Schmerzen in der Herzgegend bzw. im Thoraxbereich oder Sodbrennen, welche durch andere diagnostische Maßnahmen keinem Organsystem zugeordnet werden können, kann sie differentialdiagnostische Hinweise geben. Gleiches gilt für Fragestellungen in bezug auf eine Hiatushernie oder Dysphagie.

Die Ösophagusmanometrie eignet sich auch als Erfolgskontrolle chirurgischer Maßnahmen am Gastrointestinaltrakt wie der Fundoplicatio oder Myotomie des UÖS; außerdem kann mit dieser Methode der therapeutische Effekt einer pneumatischen Dilatation im Bereich des UÖS überprüft werden.

Sie ist ebenfalls dafür geeignet, die Änderung ösophagealer Druckabläufe, die durch pharmakologische Substanzen hervorgerufen wird, zu registrieren und zu überprüfen.

1.1.3 Manometrisches Normalverhalten des unteren ösophagealen Sphinkters (UÖS) und der ösophagealen Motilität

1.1.3.1 Ösophageale Peristaltik

a) Es gibt 4 Arten von Kontraktionsabläufen im Ösophagus:
   1. primäre Peristaltik - Ausbreitung einer durch Schlucken induzierten peristaltischen Druckwelle vom Mund in den Magen.
   2. sekundäre Peristaltik - Auslösung durch Refluxmaterial oder Dehnung der Muskulatur innerhalb des Ösophagus; dient der Säuberung des Ösophagus durch peristaltische Wellen in Richtung Magen.
   3. tertiäre Peristaltik - gleichzeitige, nicht propulsive Kontraktionen in verschieden hohen Abschnitten des Ösophagus.
   4. repetitive Kontraktionen - zwei oder mehr Kontraktionen, die einem Schluck folgen, wobei die erste peristaltisch sein kann (z.B. bei Achalasie, diffusem Ösophagusspasmus u.a., s. Abb. I. S. 10).

Peristaltische Kontraktionswellen sind nach entsprechender Auslösung normalerweise an allen Stellen innerhalb des Ösophagus von der unteren Grenze des oberen bis zur oberen Begrenzung des unteren ösophagealen Sphinkters nachzuweisen. Allerdings zeigen sich bei manometrischen Untersuchungen der ösophagealen Motilität Unterschiede bezüglich Amplitude, Dauer und Ausbreitungsgeschwindigkeit peristaltischer Druckwellen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Meßpunkte innerhalb verschiedener Abschnitte des Ösophagus. Diese Differenzen können auf den unterschiedlichen Aufbau der ösophagealen Muskulatur in verschiedenen Abschnitten der Speiseröhre zurückgeführt werden: Im oberen Drittel des Ösophagus überwiegt die quergestreifte Muskulatur neben vereinzelten Fasern glatter Muskulatur. Im mittleren Drittel finden sich quergestreifte und glatte Muskelfasern zu etwa gleichen Teilen. Im distalen Drittel

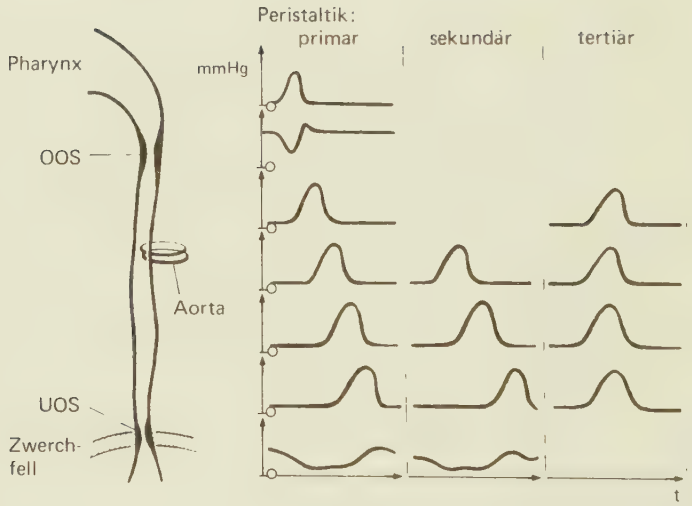


Abb. I Schematische Darstellung intraösophagealer Druckabläfe bei den verschiedenen Formen peristaltischer Kontraktionen

macht die glatte Muskulatur neben einzelnen quergestreiften Fasern den Hauptteil aus.

Es wäre somit denkbar, daß Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur eine manometrisch nachweisbare Beeinträchtigung der ösophagealen Motilität im oberen Drittel des Ösophagus bewirken, welche im unteren Drittel mit seinem Aufbau aus vorwiegend glatter Muskulatur nicht nachweisbar ist.

b) Normalwerte für Amplitude, Dauer und Ausbreitungsgeschwindigkeit von peristaltischen Kontraktionen im glattmuskulären Teil des Ösophagus bei der Perfusionsmanometrie:

Amplitude

Dodds findet in seiner Studie 1973 bei Bolusgabe folgenden durchschnittlichen Wert: 87 ± 27 mm Hg ($\bar{x}$ ± SD) (22).
Orlando kommt in seiner Untersuchung zu den nachstehenden Ergebnissen (75):

	nach Bolusgabe:	trocken:	
10 cm über dem UÖS	71 ± 26 mm Hg	45 ± 21 mm Hg	$\bar{x}$ ± SEM
5 cm über dem UÖS	65 ± 19 mm Hg	46 ± 13 mm Hg	

Verhalten der Werte im gesamten Ösophagus: Die höchsten Amplituden finden sich im cervikalen Ösophagus, die niedrigsten in Höhe des Aortenbogens; von hier steigen sie wieder bis zur oberen Grenze des UÖS (93, 51).

Dauer

Orlando findet folgende Werte:

	nach Bolusgabe:	trocken:
10 cm über dem UÖS	4,8 ± 0,9 s	4,7 ± 0,9 s
5 cm über dem UÖS	4,8 ± 1,0 s	4,8 ± 0,8 s

Andere Untersucher finden Werte zwischen 3 und 7 s (22, 19). Die Dauer peristaltischer Kontraktionen ist im cervikalen Teil am kürzesten und nimmt nach distal kontinuierlich zu (93).

Ausbreitungsgeschwindigkeit
Sie zeigt bei trockenen Schluckakten höhere Werte als nach Bolusgabe.

trocken:	1,7 ± 0,5 bis 3,3 ± 2,0 cm/s	(Werte entnommen
Bolus:	2,3 ± 1,0 bis 4,5 ± 2,1 cm/s	aus 22)

1.1.3.2 Unterer ösophagealer Sphinkter (UÖS)

Neben der Hochdruckzone im Bereich des UÖS verhindern folgende Faktoren einen gastroösophagealen Reflux:

1. die Schwerkraft beim aufrecht stehenden Menschen,
2. die Kompression der pars abdominalis oesophagei durch den intraabdominellen Überdruck,
3. der Hiss'sche Winkel.
4. Bei tiefer Inspiration und dem durch diese verstärkten thorakoabdominellen Druckgefälle wirkt eine Muskelschlinge des rechten Zwerchfellschenkels verstärkend auf den Verschluß des unteren ösophagealen Segmentes.

In diesem Zusammenhang kommen verschiedene Studien zu dem Ergebnis, daß der UÖS beim gastroösophagealen Verschlußmechanismus eine führende Position einnimmt (55, 110, 80, 15, 16, 29, 45, 8, 89).

Die folgenden Werte für den Ruhedruck im UÖS wurden mit Hilfe des stationären (SPT) bzw. schnellen (RPT) Katheterdurchzuges gewonnen:

Stationärer Durchzug (SPT) - stationärer Durchzug der anfangs im Magen liegenden Meßöffnungen des Katheters durch den UÖS in 0,5-cm-Schritten mit kurzer Verweildauer auf den einzelnen Stufen.

Schneller Durchzug (RPT) - schneller kontinuierlicher Katheterdurchzug durch den UÖS bei angehaltenem Atem. (s. Tabelle S. 20)

	Stationärer Durchzug (SPT):
Cohen und Harris 1971	19,4 ± 1,3 mm Hg (16)
Winans 1972	22,7 ± 3,1 mm Hg (111)
Orlando	19,2 ± 6,9 mm Hg (75)
	Schneller Durchzug (RPT):
Waldeck und Mitarb. 1973	19,0 ± 1,6 mm Hg (102)
Dodds 1975	24,3 ± 9,5 mm Hg ($\bar{x}$ ±SD) (24)

Nach den Studien von Waldeck ist der UÖS etwa 3,4 ± 0,18 cm ($\bar{x}$ ± SD) lang (102); andere Untersuchungen kommen zu ähnlichen Ergebnissen (111, 66).

Der Sphinkter relaxiert während des Schluckens. Er bewegt sich dabei 1 - 2 cm oralwärts, was sich jedoch auf die Meßergebnisse nicht wesentlich auswirken soll (111, 20), obgleich die Sphinkterrelaxation von Sullivan wiederum als ein großes Hindernis für eine genaue Messung angesehen wird (95).

1.2 Fragestellungen

Nitrate wie Isosorbidmononitrat und Calciumantagonisten wie Nifedipin zeigen nicht nur eine Wirkung auf glatte Muskel-

zellen innerhalb des Gefäßsystems, die bei der Behandlung der Angina pectoris bzw. Hypertonie mit diesen Substanzen ausgenutzt wird, sondern beeinflussen auch die glatte Muskulatur in anderen Organen wie z.B. dem Gastrointestinaltrakt (74), indem sie ihren Tonus herabsetzen und sie so zur Erschlaffung bringen. Es wäre also möglich, daß durch diese Wirkung der o.g. Substanzen der Tonus der glatten Muskulatur im Ösophagus gesenkt und somit der Druck im UÖS vermindert bzw. die ösophageale Motilität beeinträchtigt wird.

In verschiedenen Untersuchungen über die Wirkung von Langzeitnitraten und Calciumantagonisten auf die glatte Muskulatur des Ösophagus konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, daß beide Substanzen den Druck im UÖS bei Patienten mit Achalasie, die in dieser Region erhöhte Durckwerte aufweisen, zu senken und dadurch deren Beschwerden zu lindern oder zu beseitigen vermögen (107, 9, 36).

Dem Pirenzepin, einer selektiv antimuskarinisch wirkenden Substanz (38, 12, 46), werden Einflüsse auf den Druck im UÖS und die ösophageale Motilität zugeschrieben, wobei die Art der gefundenen Beeinflussung unterschiedlich ist (96, 92, 28, 56).

Pirenzepin wird in der Therapie des Ulcus duodeni angewandt, da es selektiv die gastrale Säuresekretion blockieren soll (65, 98, 72).

Während die Calciumantagonisten wie auch die Nitrate ihren Angriffspunkt direkt an der glatten Muskulatur haben, übt Pirenzepin seine Wirkung über muskarinische Rezeptoren aus; es hat also einen anderen Wirkungsmechanismus als die beiden zuerst genannten Substanzen.

Ziel dieser Untersuchung ist es, den Einfluß o.g. Substanzen bei gesunden Probanden zu prüfen auf

- den Ruhedruck im UÖS,
- die ösophageale Motilität hinsichtlich
  - Amplitude,
  - Dauer,
  - Druckanstiegsgeschwindigkeit und
  - Fortpflanzungsgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen.

Folgende Fragen wären daraufhin zu erörtern:

1. Welcher Art ist der Einfluß o.g. Substanzen auf den UÖS und die ösophageale Motilität? Unterscheiden sie sich in diesem Punkt voneinander?

2. Gibt es bei Verabreichung einer der Substanzen quantitative Unterschiede zwischen der Beeinflussung der Druckverhältnisse im UÖS und der ösophagealen Motilität bzw. zwischen einzelnen Parametern der peristaltischen Kontraktionen?

3. Kann die Stimulation des cholinergen Systems durch Neostigmin, ein indirektes Parasympathomimetikum, vor Gabe von Pirenzepin eine Ausgangssituation schaffen, um dessen eventuelle Wirkung auf UÖS und ösophageale Motilität so zu verdeutlichen, daß daraus Schlüsse auf dessen Angriffspunkt bezüglich der gemessenen Größen im Ösophagus gezogen werden können?

4. Wären die gefundenen Einflüsse in der Lage, die Wirksamkeit einer klinischen Therapie mit o.g. Substanzen zu beeinträchtigen?

5. Könnten mit Berücksichtigung der Angriffspunkte o.g. Substanzen aus der Art der Beeinflussung Rückschlüsse gezogen werden auf Art und Bedeutung der beeinflußten Mechanismen im physiologischen Bereich?

2. Material und Methode

2.1 Probanden

An den drei durchgeführten Untersuchungsreihen nahmen insgesamt 13 freiwillige Probanden, 7 Frauen und 6 Männer im Alter von 20 bis 42 Jahren, teil; das Durchschnittsalter betrug 30,3 ± 1,6 Jahre. Die Probanden wurden über die Art der Untersuchung, ihren Ablauf und ihre Risiken bzw. Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung. Bei keinem von ihnen war eine Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, eine Neuropathie oder ein Stoffwechselleiden wie z.B. Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Untersuchung bekannt. Die Probanden hatten seit 8 Stunden vor der Untersuchung nichts gegessen und getrunken. Die Studien über die Wirkung von Nifedipin und Isosorbidmononitrat wurden jeweils an denselben 10 der insgesamt 13 Probanden crossover durchgeführt. An der Untersuchung über die Effekte von Pirenzepin nach vorheriger Neostigmingabe nahmen insgesamt 7 Probanden teil, davon 3 nur an dieser Studie und die restlichen 4 auch an den o.g. Untersuchungen. Alle drei Untersuchungsreihen wurden einfach blind durchgeführt.

2.2 Manometrisches Verfahren

Die in dieser Untersuchung verwandte Perfusionsmanometrie ist ein zur Zeit häufig gebrauchtes Verfahren zur Messung ösophagealer Druckwerte und -änderungen.

Der Versuchsaufbau dieser Arbeit besteht aus einem hydraulisch-kapillaren Infusionssystem, Katheter, extrakorporalem Statham-Druckwandler, Verstärker und einem Anzeigegerät mit Mehrkanalschreiber (s. Schema S. 17).

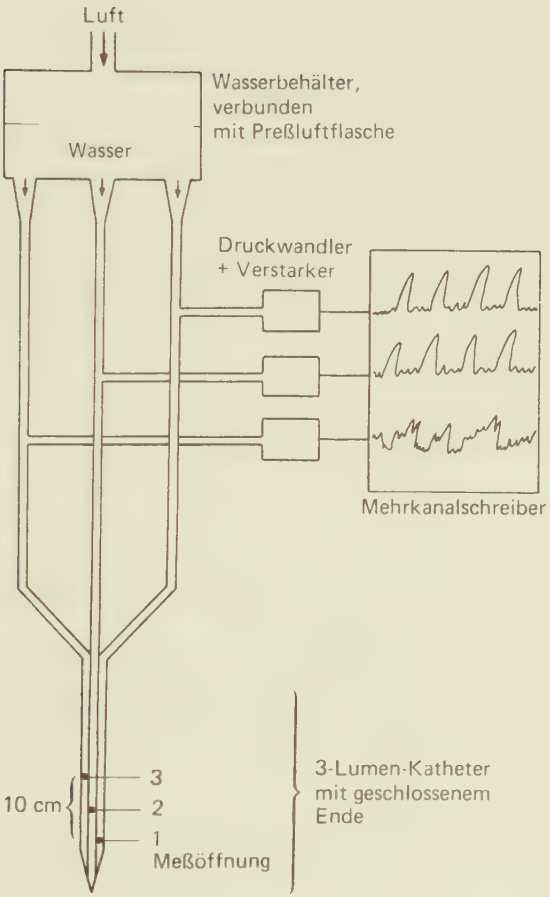


Abb. II Schema der Meßvorrichtung für eine Perfusionsmanometrie mit Hilfe des hydraulisch-kapillaren Infusionssystems

2.2.1 Grundprinzip der Perfusionsmanometrie

Bei der Perfusionsmanometrie fließt eine Perfusionsflüssigkeit mit einem von einer Pumpe erzeugten, definierten Druck und einer definierten Geschwindigkeit ständig durch den Meßkatheter, der sich im Ösophagus eines Probanden befindet und dort über auf verschiedener Höhe befindliche und an unterschiedlichen Punkten eines Kreises gelegene Meßöffnungen den Druck registriert. Auf diese Weise können exakte Meßwerte für den Ruhedruck im UÖS gewonnen werden. Schwierigkeiten ergeben sich jedoch bei der Messung der ösophagealen Peristaltik mit den hierbei erreichten schnellen Druckänderungen, weil zu deren exakter Erfassung hohe Perfusionsraten nötig wären, welche die Motilität des Ösophagus aber ihrerseits wieder beeinflussen würden (2, 22, 114). Dies wird weitgehend gelöst mit dem hydraulisch-kapillaren Infusionssystem (2, 23).

2.2.2 Das hydraulisch-kapillare Infusionssystem

Hierbei wird Gas (N_2O) von einer Preßluftflasche aus unter definiertem Druck in einen Wasserbehälter geleitet. Durch dessen kapillare Ausflußöffnung, die wiederum mit dem Katheter verbunden ist, fließt nun das Wasser mit einer geringen Perfusionsrate von 0,6 ml/min. Durch dieses System wird die Verwendung von Pumpen überflüssig, deren Versagen eine häufige Ursache für Ungenauigkeiten bei Messungen schneller Druckänderungen in früher angewandten Perfusionsverfahren war und die auch unerwünschte Volumenverschiebungen der Perfusionsflüssigkeit im Meßsystem an erster Stelle verursachten.

2.2.3 Der Katheter

Der Katheter besteht aus drei miteinander verbundenen Kunststoffschläuchen und ist an seinem distalen Ende verschlossen. Jeder einzelne Schlauch besitzt eine runde Meßöffnung, die im Querschnitt durch einen Winkel von 90° und in der Längsachse um 5 cm von der jeweils nächsten entfernt liegt, wobei sich die distale Meßöffnung 5 cm proximal vom Katheterende befindet. Der innere Durchmesser eines jeden Kunststoffschlauches beträgt ca. 2 mm, der Katheter ist etwa 1 m lang. Auf dem Katheter sind in 0,5-cm-Abständen Markierungen angebracht, an denen man die Entfernung der Meßöffnungen von der Zahnreihe ablesen kann.

2.2.4 Druckwandler, Verstärker und Anzeigeeinheit

Die von den Meßöffnungen des Katheters registrierten intraösophagealen Druckänderungen werden durch an den einzelnen Schläuchen angebrachte Druckmeßfühler einem Statham-Druckwandler zugeleitet, dort in elektrische Signale überführt und verstärkt. Danach werden die so transformierten Meßwerte durch den Mehrkanalschreiber der Anzeigeeinheit aufgezeichnet.

2.2.5 Methode des Katheterdurchzuges

Zur Messung der Druckwerte im UÖS gibt es die Möglichkeiten des schnellen (RPT) und des langsamen (SPT) Katheterdurchzuges (109).

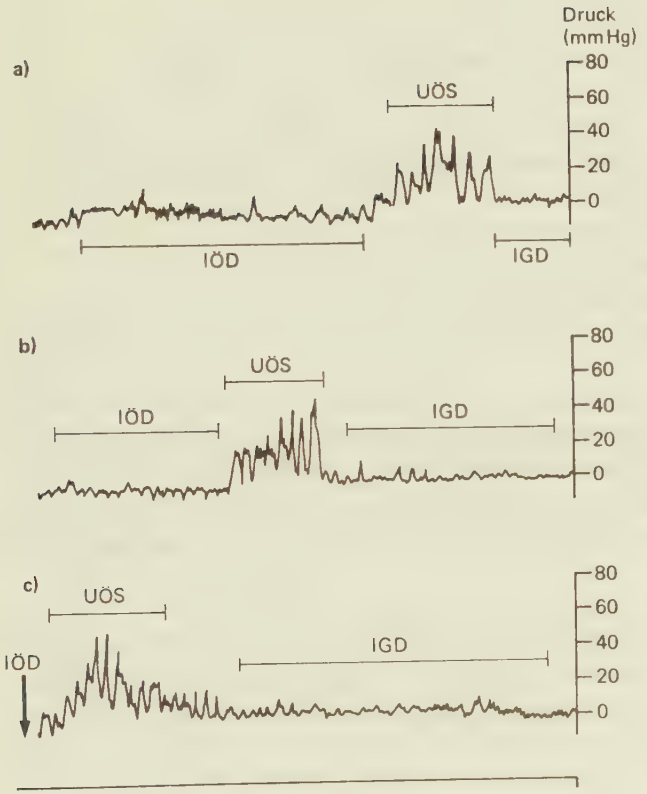
	RPT	SPT
Durchführung	schneller, kontinuierlicher Katheterdurchzug durch den UÖS bei angehaltenem Atem	stationärer Durchzug der anfangs im Magen liegenden Meßöffnungen des Katheters durch den UÖS in 0,5-cm-Schritten mit kurzer Verweildauer auf den einzelnen Stufen
Vorteile	keine Registrierung von Atemexkursionen	Vermeiden der Nachteile der RPT-Technik
Nachteile	Erfassung des Druckes im UÖS nur in einem ganz kurzen Moment an einem einzigen Punkt; keine Kontrolle über - spontane Druckschwankungen im UÖS - eventuelle Relaxation des UÖS - eventuelles Schlukken des Probanden - die respiratorische Phase bei der Druckmessung	Registrieren der Druckschwankungen in Verbindung mit den Atemexkursionen

In dieser Arbeit wurde die langsame Durchzugstechnik angewandt. Abb. III zeigt die mit dieser Methode erhaltenen Druckprofile des UÖS (s. nächste Seite)

2.2.6 Einflußgrößen auf die Druckmessung mit der Perfusionsmanometrie

Keinen oder nur einen unwesentlichen Einfluß auf die Meßgenauigkeit haben

- die Tageszeit (110, 105, 78),
- die Atmung (24),
- Alter, Geschlecht und Größe des Probanden (19, 104),
- Dauer der manometrischen Untersuchung (104),



IGD: Intragastraler Druck
IÖD: Intraösophagealer Druck

Abb. III:
Beispiel für einen Katheterdurchzug durch den UÖS; die drei Meßöffnungen des Katheters befinden sich zuerst im Magen. Kurve a) zeigt das Druckverhalten an der proximalen, Kurve b) an der mittleren und Kurve c) an der distalen der drei Meßöffnungen (Druckangabe in mm Hg)

- die auf das Einführen der Sonde folgende Ruhepause zur Gewöhnung des Probanden (sie sollte 5 min. nicht überschreiten) (104).

Zum Erhalt genauer Meßwerte müssen beachtet werden

- die Körperposition (3, 21, 105),
- asymmetrische Druckprofile im Bereich des UÖS (25, 26, 112, 108),
- Schwangerschaft und Einnahme von Kontrazeptiva (100, 99, 104, 30),
- Katheterdurchmesser (5, 6, 7, 59, 68),
- Perfusionsrate (114, 2),
- Referenzdruck (104, 76),
- Größe, Temperatur, pH-Wert und Konsistenz des Bolus (22, 50, 113),
- eine Pause zwischen den einzelnen Schluckakten von etwa 20 - 30 s, da die glatte Muskulatur des Ösophagus nach Kontraktionen einer Refraktärphase unterliegt (71),
- eine eventuelle Einnahme von Medikamenten vor der Messung, die sich auf intraösophageale Druckabläufe auswirken kann.

Diese Faktoren müssen bei einer manometrischen Untersuchung genau festgelegt und angegeben werden, um die Vergleichbarkeit erhaltener Ergebnisse mit denen anderer Studien herzustellen.

2.3 Substanzen

Isosorbidmononitrat und Nifedipin werden wegen ihrer Fähigkeit, den Tonus der glatten Muskulatur zu senken, im Rahmen der Therapie der koronaren Herzkrankheit bzw. Hypertonie angewandt und Pirenzepin, welches die gastrale Säuresekretion selektiv zu blockieren vermag, bei der Behandlung des Ulcus

duodeni (s.o.). In dieser Arbeit soll der Einfluß der genannten Substanzen auf den Ruhedruck im UÖS und die ösophageale Motilität untersucht werden.

2.4 Durchführung der Untersuchung

Nach Einführen des Katheters durch den Mund bis in den Magen in sitzender Position bekam jeder Proband fünf Minuten Zeit, sich an die Sonde zu gewöhnen. Die anschließende Untersuchung wurde in horizontaler Rückenlage durchgeführt. Nach Verbindung des Katheters mit dem hydraulisch-kapillaren Infusionssystem wurde dieser so plaziert, daß sich alle Meßöffnungen im Magenlumen befanden, was sich an der durch den Schreiber aufgezeichneten positiven Abweichung des intraabdominellen Druckes von der Nullinie bei leichtem Druck auf den Magen überprüfen ließ. Zur Ermittlung des Ruhedruckwertes im UÖS wurden jeweils zwei langsame stationäre Durchzüge (schrittweise in 0,5-cm-Abständen) gemacht, so daß man pro Durchzug drei Werte für den Ruhedruck im UÖS erhielt (s. Abb. III, S. 21).

Anschließend wurde die distale Meßöffnung des Katheters wieder genau in den UÖS plaziert, so daß sich die mittlere Öffnung 5 cm, die proximale 10 cm proximal vom UÖS befand, und so die Messungen der ösophagealen Peristaltik durchgeführt. Dazu bekam jeder Proband einen Bolus von 5 ml 20 °C warmem Wasser und wurde dann aufgefordert zu schlucken. Dieser Vorgang wurde viermal wiederholt; zwischen den einzelnen fünf Schluckakten lag eine Pause von mindestens 30 s (Abb. IV, nächste Seite).

Die beschriebenen Messungen des UÖS-Ruhedruckes und der ösophagealen Peristaltik wurden zuerst ohne irgendeine Substanz und dann 30 und 60 min. nach oraler Gabe von 10 mg Nifedipin bzw. 20 mg Isosorbidmononitrat durchgeführt.

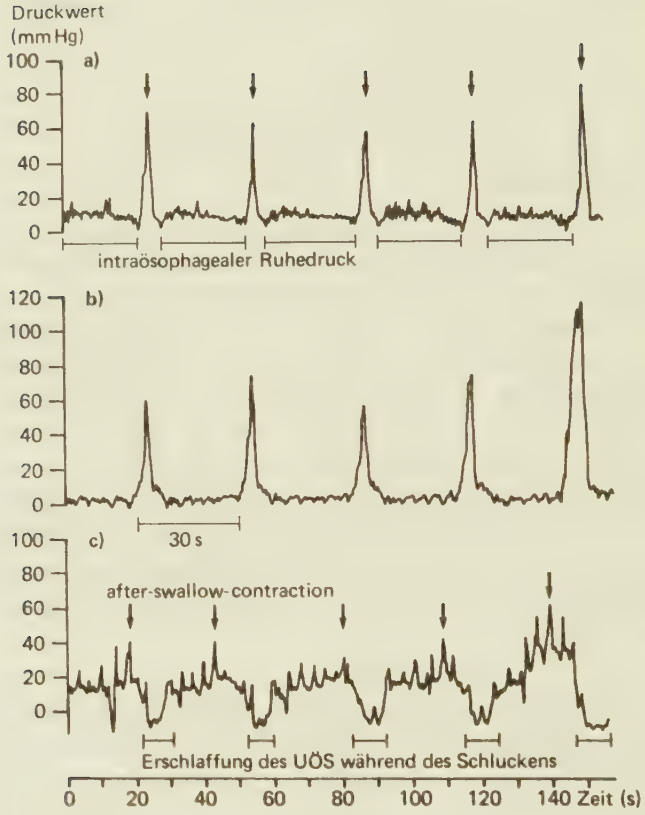
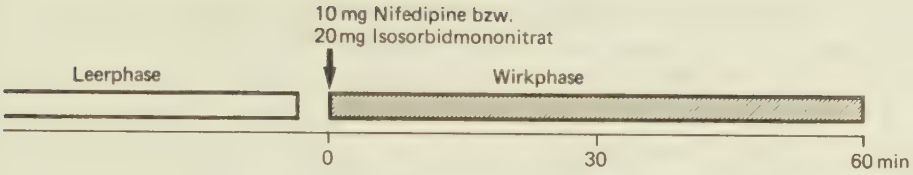
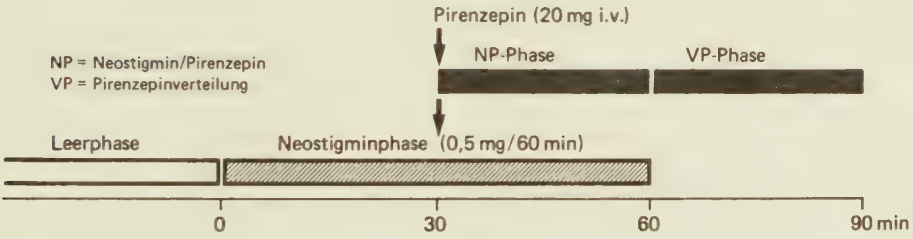


Abb. IV: Kurvenverlauf von peristaltischen Kontraktionen im Ösophagus, a) 10 cm, b) 5 cm proximal vom UÖS, dessen Druckverhalten in c) zu verfolgen ist. Jeder der 5 gezeigten Schluckakte wurde durch Schlucken eines Bolus von 5 ml Wasser ausgelöst. (Druckangabe in mm Hg)



Bei der Untersuchungsreihe mit Pirenzepin wurde zuerst ohne Gabe einer Substanz, dann 15 und 30 min nach i.v. Applikation von 0,5 mg Neostigmin und schließlich 15, 30, 45, 60 min nach i.v. Pirenzepingabe gemessen.



Der Abstand der einzelnen Untersuchungsreihen in der cross-over-Studie mit Isosorbidmononitrat und Nifedipin betrug mindestens 24 Stunden. Alle Substanzen wurden in therapeutischer Dosierung gegeben. Bei den Messungen der Effekte von Nifedipin und Isosorbidmononitrat wurden vor und nach der Untersuchung der Blutdruck und Puls gemessen (s. Tab. IV, S. 45).

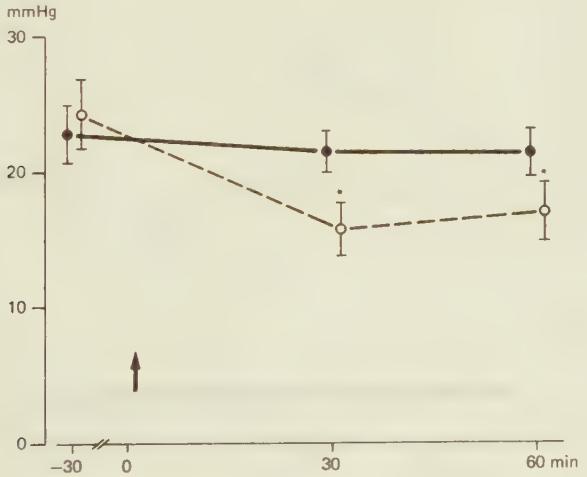
2.5 Statistische Auswertung

Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (im crossover-Versuch) und als Test zwischen zwei Stichproben.

3 Ergebnisse

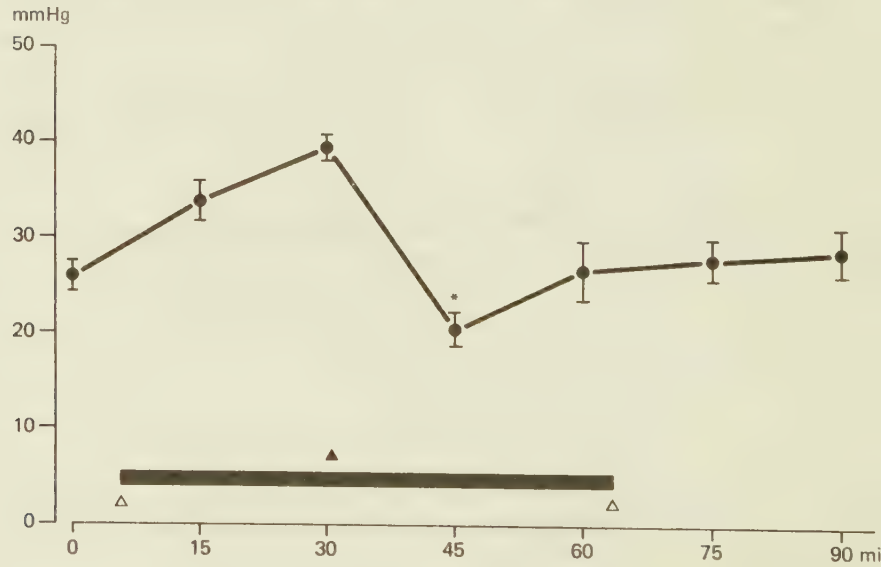
3.1 Ruhedruckwerte im unteren Ösophagussphinkter (UÖS)

Durch Gabe von Nifedipin konnte der durchschnittliche Ruhedruck im UÖS von 24,3 ± 2,5 mm Hg innerhalb von 30 min auf 15,7 ± 1,9 mm Hg um 35,1% statistisch signifikant gesenkt werden ($p \leq 0,01$). 60 min nach Verabreichung betrug der Druck 17,1 ± 2,0 mm Hg, blieb also gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant erniedrigt ($p \leq 0,01$) (s. graphische Darstellung und Tabelle I, S. 40).
Die Gabe von Isosorbidmononitrat hatte nur einen unwesentlichen Einfluß auf den durchschnittlichen Ruhedruck im UÖS von 22,9 ± 2,1 mm Hg, der 30 min nach Verabreichung nur um 6% niedriger bei 21,5 ± 1,4 mm Hg lag. Auch 60 min nach Gabe zeigte sich keine wesentliche Veränderung der Druckwerte (s. graphische Darstellung und Tabelle II, S. 41).



Durchschnittliche Druckwerte im UÖS vor und 30 bzw. 60 min nach Gabe (↑) von Nifedipin (---) bzw. Isosorbidmononitrat (——) bei denselben 10 Probanden. * = statistisch signifikante Änderung.

15 min nach Gabe von Neostigmin stieg der durchschnittliche Ruhedruck im UÖS von 26,2 ± 1,5 mm Hg um 29,4% auf 33,8 ± 1,9 mm Hg statistisch signifikant an ($p \leq 0,02$) und zeigte nach weiteren 15 min eine Steigerung auf 39,4 ± 1,3 mm Hg, die sowohl gegen den Wert vor Gabe als auch gegen den 15 min danach statistisch signifikant war ($p \leq 0,02$).
Pirenzepin konnte den letztgenannten unter Neostigminstimulation erreichten Druckwert innerhalb von 15 min um 48,1% auf 20,4 ± 1,7 mm Hg statistisch signifikant senken ($p \leq 0,02$). Dieses Druckniveau lag statistisch signifikant ($p \leq 0,02$) unter dem vor Neostigmingabe gemessenen. 30 min nach Gabe von Pirenzepin war der Ruhedruck im UÖS wieder auf 26,8 ± 3,1 mm Hg angestiegen und blieb danach im wesentlichen unverändert (s. graphische Darstellung und Tabelle III, S. 42).

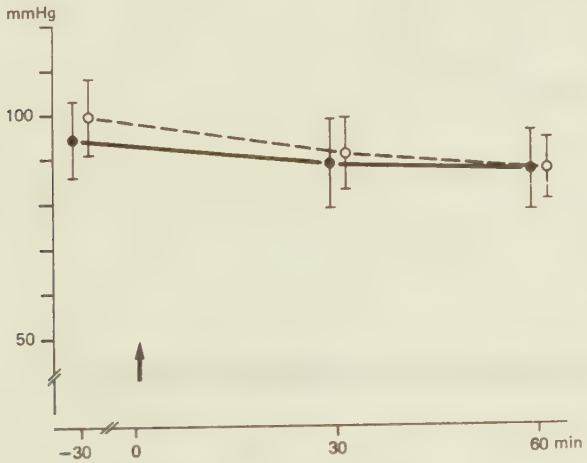


Durchschnittliche Änderung des Ruhedruckes im UÖS nach Gabe von Pirenzepin (▲) auf dem Boden einer vorherigen Stimulation durch Neostigmin (△ - △) bei 7 Probanden. * = statistisch signifikant.

3.2 Peristaltische Kontraktionen

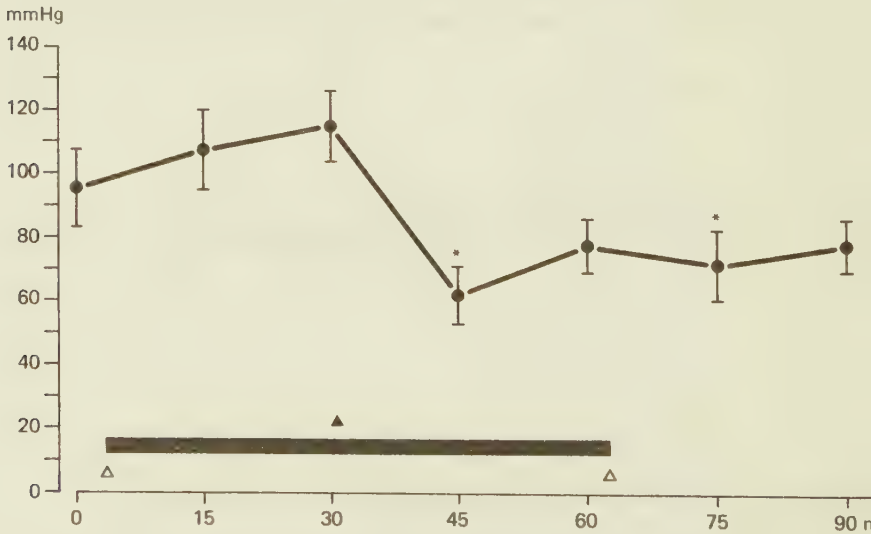
3.2.1 Amplitude

Durch die Gabe von Nifedipin konnte die durchschnittliche Amplitudenhöhe von 89,9 ± 8,5 mm Hg innerhalb von 30 min um 9,5% auf 81,3 ± 8,0 mm Hg gesenkt werden. 60 min nach Verabreichung zeigte sich ein weiterer Abfall auf 77,9 ± 7,2 mm Hg (um 13,3% gegenüber dem Ausgangswert). Diese Veränderungen waren jedoch statistisch nicht signifikant (s. graphische Darstellung und Tabelle I, S. 40).
Auch unter Isosorbidmononitrat ergab sich kein wesentlicher Einfluß auf die durchschnittliche Amplitudenhöhe von 94,6 ± 8,4 mm Hg vor Gabe der Substanz, welche innerhalb von 30 min nach Verabreichung um 5,8% auf 89,1 ± 10,2 mm Hg gesenkt werden konnte und nach 60 min eine weitere Verminderung auf 86,8 ± 9,1 mm Hg aufwies (8,2% gegenüber dem Ausgangswert, s. graphische Darstellung und Tabelle II, S. 41).



Durchschnittliche Werte für die Amplitudenhöhe peristaltischer Kontraktionen vor und 30 bzw. 60 min nach Gabe (+) von Nifedipin (---) bzw. Isosorbidmononitrat (——) bei denselben 10 Probanden.

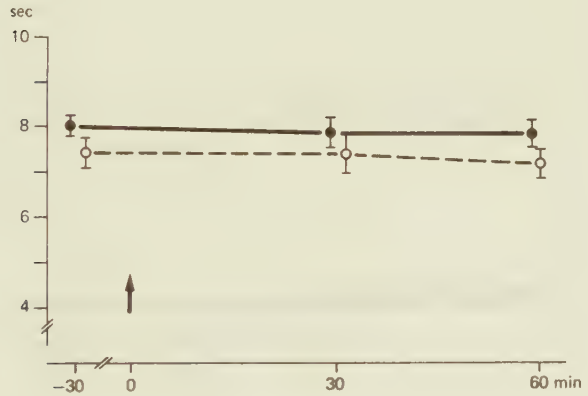
15 min nach Gabe von Neostigmin stieg die durchschnittliche Amplitudenhöhe von 95,9 ± 12,3 mm Hg um 12,7% auf 108,1 ± 12,5 mm Hg und zeigte 30 min nach Verabreichung eine weitere Steigerung auf 115,5 ± 11,1 mm Hg (um 20,4% gegenüber dem Ausgangswert), jedoch waren diese Veränderungen statistisch nicht signifikant.
Pirenzepin konnte den letztgenannten Wert innerhalb von 15 min um 46,5% auf 61,8 ± 9,1 mm Hg statistisch signifikant senken ($p \leq 0,02$). Auch dieses Druckniveau lag statistisch signifikant ($p \leq 0,02$) unter dem Ausgangswert vor Gabe von Neostigmin. Nach weiteren 15 min erfolgte ein Anstieg der Amplitudenhöhe auf 78,1 ± 8,5 mm Hg. Dieser Wert blieb während der nachfolgenden Messungen im wesentlichen unverändert und zeigte gegenüber dem vor Neostigmingabe eine anhaltende Senkung der Amplitudenhöhe durch Pirenzepin an (s. graphische Darstellung und Tabelle III, S. 43).



Durchschnittliche Änderung der Amplitudenhöhe peristaltischer Kontraktionen nach Gabe von Pirenzepin (▲) auf dem Boden einer vorherigen Stimulation durch Neostigmin (△ - △) bei 7 Probanden. * = statistisch signifikant.

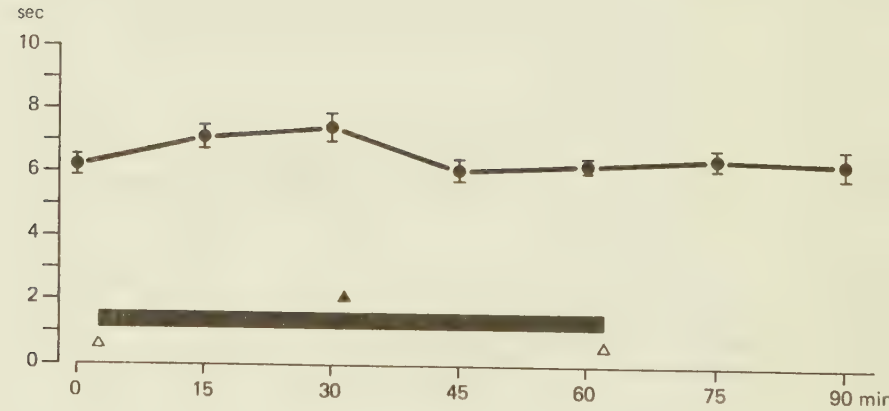
3.2.2 Dauer

Vor Gabe von Nifedipin lag die durchschnittliche Kontraktionsdauer bei 6,5 ± 0,3 s und blieb 30 bzw. 60 min nach Verabreichung mit 6,4 ± 0,4 s bzw. 6,2 ± 0,3 s - bei Tendenz zur Verkürzung - im wesentlichen unverändert (s. graphische Darstellung und Tabelle I, S. 40).
Auch Isosorbidmononitrat hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Dauer peristaltischer Kontraktionen (s. graphische Darstellung und Tabelle II, S. 41).



Durchschnittliche Werte für die Dauer peristaltischer Kontraktionen vor und 30 bzw. 60 min nach Gabe (↑) von Nifedipin (---) bzw. Isosorbidmononitrat (——) bei denselben 10 Probanden.

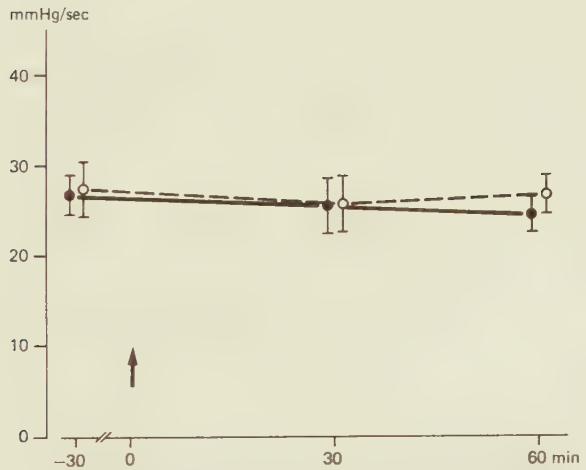
Die durchschnittliche Kontraktionsdauer von 6,3 ± 0,3 s erfuhr 15 min nach Neostigmingabe eine statistisch signifikante Steigerung ($p \leq 0,02$) von 15,3% auf 7,2 ± 0,3 s und stieg in weiteren 15 min auf 7,5 ± 0,4 s um 19,3% gegenüber dem Ausgangswert an ($p \leq 0,02$). Pirenzepin bewirkte eine Verkürzung des letztgenannten Wertes um 16,9% auf 6,2 ± 0,3 s, die statistisch signifikant war ($p \leq 0,02$). Dieser Wert lag im Niveau des Ausgangswertes vor Neostigmingabe und blieb während der nachfolgenden Messungen unverändert (s. graphische Darstellung und Tabelle III, S. 43).



Durchschnittliche Änderung der Dauer peristaltischer Kontraktionen nach Gabe von Pirenzepin (▲) auf dem Boden einer vorherigen Stimulation durch Neostigmin (△ - △) bei 7 Probanden.

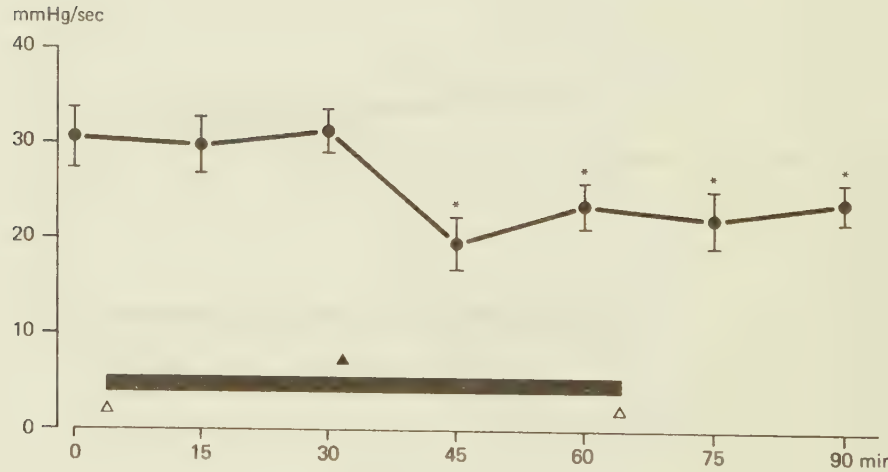
3.2.3 Druckanstiegsgeschwindigkeit

Weder Nifedipin noch Isosorbidmononitrat hatten einen wesentlichen Einfluß auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen (s. graphische Darstellung und Tabellen I und II, S. 40 und 41).



Durchschnittliche Werte für die Druckanstiegsgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen vor und 30 bzw. 60 min nach Gabe (+) von Nifedipin (---) bzw. Isosorbidmononitrat (——) bei denselben 10 Probanden.

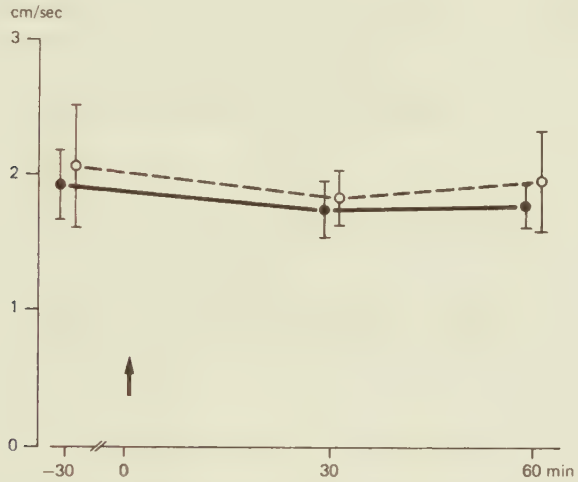
Auch Neostigmin bewirkte innerhalb von 30 min nur eine unwesentliche Steigerung der durchschnittlichen Druckanstiegsgeschwindigkeit von 30,7 ± 3,1 mm Hg/s.
15 min nach Gabe von Pirenzepin ergab sich eine statistisch signifikante Senkung des letztgenannten Wertes um 37,2% auf 19,7 ± 2,7 mm Hg/s ($p \leq 0,02$). In den folgenden 15 min stieg die Druckanstiegsgeschwindigkeit nur wenig auf 23,6 ± 2,3 mm Hg/s und blieb danach im wesentlichen unverändert. Die beiden letztgenannten Werte lagen statistisch signifikant ($p \leq 0,02$) unter dem vor Neostigmingabe gemessenen (s. graphische Darstellung und Tabelle III, S. 44).



Durchschnittliche Änderung der Druckanstiegsgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen nach Gabe von Pirenzepin (▲) auf dem Boden einer vorherigen Stimulation durch Neostigmin (△ - △) bei 7 Probanden. * = statistisch signifikant.

3.2.4 Ausbreitungsgeschwindigkeit

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit wurde von keiner der verabreichten Substanzen wesentlich beeinflußt. Die unter Gabe von Isosorbidmononitrat bzw. Nifedipin erhaltenen Werte zeigten jeweils eine nur leicht sinkende Tendenz (s. graphische Darstellung und Tabelle I und II, S. 40 und 41).



Durchschnittliche Werte für die Ausbreitungsgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen vor und 30 bzw. 60 min nach Gabe (↑) von Nifedipin (---) bzw. Isosorbidmononitrat (——) bei denselben 10 Probanden.

Unter Neostigmingabe erhöhte sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit von 2,9 ± 0,2 cm/s innerhalb von 30 min um 30,3% auf 3,8 ± 1,4 cm/s und sank 30 min nach Gabe von Pirenzepin von letztgenanntem Wert um 14,5% auf 3,2 ± 0,3 cm/s; danach ergab sich keine wesentliche Änderung mehr. Die beschriebenen Einflüsse zeigten keine statistische Signifikanz (s. Tabelle III, S. 44).

3.2.5 Beobachtungen bei Auslösung von peristaltischen Kontraktionen nach Schlucken eines Bolus

Bei Proband 5 mußte nach Verabreichung sowohl von Nifedipin als auch Isosorbidmononitrat oft mehrmals ein Bolus von jeweils 5 ml gegeben werden, um eine in der Druckkurve sichtbare peristaltische Reaktion auszulösen (s. Abb. V, S. 37).

Proband 4 zeigte dieselbe Erscheinung 30 min nach Gabe von Isosorbidmononitrat, allerdings in erheblich geringerem Ausmaß. Bei den anderen Probanden konnte eine solche Erschwerung der Auslösung peristaltischer Kontraktionen nach Bolusgabe unter keiner dieser beiden Substanzen festgestellt werden.

Nach Gabe von Pirenzepin war bei Proband 1 ebenfalls eine mehrfache Bolusverabreichung erforderlich, um eine in der Druckkurve sichtbare Kontraktion auszulösen. Dieser Proband zeigte auch 30 min nach Neostigmingabe eine sehr starke Steigerung der Ausbreitungsgeschwindigkeit gegenüber den unwesentlichen Anstiegen der anderen Probanden.

3.3 Vergleich der von den verschiedenen Substanzen bewirkten Veränderungen intraösophagealer Druckverhältnisse

3.3.1 Nifedipin und Isosorbidmononitrat

- Bei denselben 10 Probanden konnte in der crossover Studie der Ruhedruck im UÖS durch Nifedipin signifikant gesenkt werden, während er nach Isosorbidmononitrat nur unwesentlich abfiel.

- Die Amplitudenhöhe der peristaltischen Kontraktionen wurde durch beide Substanzen gesenkt, wenn auch nicht

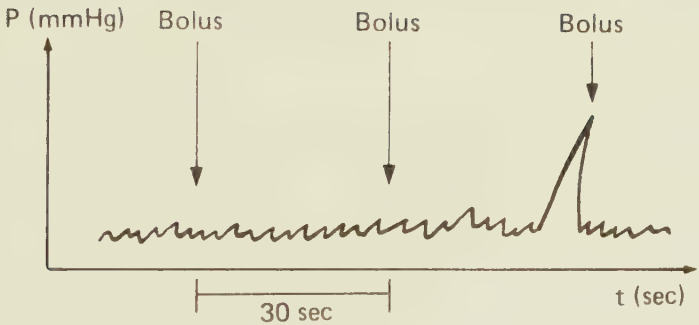


Abb. V Schematische Darstellung von "drop-out-contractions"

signifikant, wobei der Effekt durch Nifedipin stärker war als der durch Isosorbidmononitrat.

- Die Dauer der peristaltischen Kontraktionen zeigte unter beiden Substanzen eine nur unwesentliche Verkürzung.

- Die Druckanstiegsgeschwindigkeit wie auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit wurden durch beide Substanzen in ganz geringem Maße vermindert.

- Im Bereich der ösophagealen Motilität hatten beide Substanzen den stärksten Einfluß auf die Amplitudenhöhe; Nifedipin zeigte insgesamt einen stärkeren Einfluß auf den UÖS als auf die ösophageale Peristaltik.

3.3.2 Pirenzepin und Nifedipin bzw. Isosorbidmononitrat

Unter Gabe von Pirenzepin konnten nach vorheriger Stimulation mit Neostigmin der Ruhedruck im UÖS, die Amplitudenhöhe und Druckanstiegsgeschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen signifikant unter den Ausgangswert vor Neostigmingabe gesenkt werden. Die durch Neostigmin verlängerte Dauer der Kontraktionen wurde durch Pirenzepin auf das Ausgangsniveau gesenkt, die Ausbreitungsgeschwindigkeit blieb im wesentlichen unbeeinflußt.

Die unter Pirenzepin beobachteten Veränderungen des Ruhedruckes im UÖS und der Parameter der ösophagealen Motilität (außer der Ausbreitungsgeschwindigkeit) waren wesentlich stärker als die unter Nifedipin bzw. Isosorbidmononitrat ermittelten, wobei die Einflüsse sowohl auf die UÖS-Druckwerte als auch die ösophageale Peristaltik bei allen untersuchten Substanzen die gleiche Tendenz aufwiesen.

Die Wirkungen von Pirenzepin auf den Ruhedruck im UÖS, Amplitudenhöhe und Ausbreitungsgeschwindigkeit waren etwa gleich groß und etwas stärker als die Änderungen der Kontraktionsdauer durch diese Substanz.

3.4 Nebenwirkungen

Nach Gabe von Nifedipin und Pirenzepin wurden keine Nebenwirkungen von den Probanden angegeben. Bei den Untersuchungen mit Isosorbidmononitrat klagten 2 Probanden über leichte Kopfschmerzen, die eine bekannte Nebenwirkung dieser Substanz darstellen .

Die unter Isosorbidmononitrat und Nifedipin vor und nach der Untersuchung gemessenen Blutdruckwerte und der Puls zeigten nur unwesentliche Änderungen ohne eine bestimmte Tendenz (s. Tabelle IV, S. 45).

3.5. Tabellen

Verhalten der Druckwerte im UÖS und der ösophagealen Peristaltik unter Nifedipin

Tab. I

	Druck im UÖS (mm Hg)			peristaltische Kontraktionen: Amplitude (mm Hg)			Dauer (s)			Druckanstiegsgeschwindigkeit (mm Hg/s)			Ausbreitungsgeschwindigkeit (cm/s)		
	0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Proband 1	26,167	15	19,167	82,2	56,6	58,5	5,85	5,35	5,25	14,52	21,04	22,524	1,115	1,034	1,191
2	36,33	11,67	10,67	84,4	86,6	87,8	5,6	5,35	6,7	30,678	33,886	28,88	1,63	1,61	1,88
3	11,33	11,5	12,67	100,8	85,6	83,9	6,05	5,95	6,15	33,63	28,733	27,451	5,95	1,974	4,91
4	16,33	10,67	7	80,9	55,6	60,2	5,45	6,4	5,25	30,363	17,725	23,068	1,58	1,52	1,51
5	24	13	13,33	42,6	51,21	42,1	6,55	5,775	5,2	12,959	17,24	16,21	1,56	1,43	1,54
6	27,167	15,83	18,5	136,4	114,7	92,8	7,15	6,55	5,95	40,004	35,163	30,996	1,61	3,125	3,33
7	16,67	14,167	25,167	98,1	75,2	86,2	6,45	7,2	6,8	30,79	20,67	25,882	1,695	1,79	1,58
8	23,167	12,33	15,167	85,3	64,2	53,3	7,45	7	6,8	23,764	18,702	31,474	2,27	1,92	1,58
9	27,167	26,417	24	123,5	123	110	5,7	5,4	5,85	43,87	45,924	37,705	2,27	2,59	1,485
10	34,5	27	25,67	65,1	100,8	104,4	8,7	9,15	8,4	15,634	22,42	24,89	1,28	1,54	1,037
Summe Σ	242,828	157,584	171,341	899,3	813,5	779,2	64,95	64,125	62,35	276,212	261,503	269,08	20,96	18,533	20,043
Mittelwert $\bar{x}$	24,283	15,758	17,134	89,93	81,35	77,92	6,495	6,41	6,235	27,62	26,15	26,91	2,096	1,853	2,004
Standardabweichung SD	7,888	5,99	6,44	26,91	25,35	22,935	1,02	1,17	0,99	10,67	9,51	5,886	1,403	0,606	1,197
Standardfehler SEM	2,49	1,89	2,036	8,51	8,016	7,253	0,32	0,37	0,313	3,374	3,007	1,86	0,44	0,192	0,378

Tab. II

Verhalten der Druckwerte im UÖS und der ösophagealen Peristaltik unter Isosorbidmononitrat

	Druck im UÖS (mm Hg)			peristaltische Kontraktionen: Amplitude (mm Hg)			Dauer (s)			Druckanstiegsgeschwindigkeit (mm Hg/s)			Ausbreitungsgeschwindigkeit (cm/s)		
	0' $\bar{x}$	30' $\bar{x}$	60' $\bar{x}$	0' $\bar{x}$	30' $\bar{x}$	60' $\bar{x}$	0' $\bar{x}$	30' $\bar{x}$	60' $\bar{x}$	0' $\bar{x}$	30' $\bar{x}$	60' $\bar{x}$	0' $\bar{x}$	30' $\bar{x}$	60' $\bar{x}$
Proband 1	27	21	23,33	70,4	85,5	72,6	6,75	7,6	7,2	21,38	22,78	20,52	1,496	1,43	1,87
2	11,67	16,83	20,5	107	104,1	98,3	6,65	5,85	5,8	32,02	36,16	34,42	2,56	3,205	2,05
3	14,67	19,33	18,67	115,4	57,2	59,2	7,4	7	6,45	31,335	16,66	18,648	1,465	1,523	1,43
4	20,5	16,83	22,33	64,6	56,8	75,5	6,375	6,45	7,65	20,43	17,157	19,85	2,046	1,47	2,45
5	19,67	16	11,17	68,6	46	53,1	7,35	4,95	5,5	21,745	19,12	20,138	1,205	2,05	2,501
6	32,67	24,167	20,167	108,4	99,8	98,1	7,9	7,55	7,15	27,69	26,7	27,96	2,75	2,677	2,091
7	24,33	23,167	21,5	67,6	84	75,8	6,6	7,9	6,75	20,87	21,12	23,1	1,515	1,236	1,36
8	22,167	22,33	21,67	88,4	83,9	67,5	7,6	7,65	6,8	23,28	22,52	19,92	1,78	1,53	1,29
9	26,167	27	31,83	112,1	121	133,3	6,2	6,9	7,45	36,01	35	35,7	3,556	1,375	1,77
10	30,4	28,83	23,917	143,8	153,2	134,7	8,4	7,65	8	34,75	40,17	32,7	1,004	0,98	1,053
Summe Σ	229,24	215,48	215,084	946,3	891,5	868,1	71,225	69,5	68,75	269,51	257,4	252,96	19,377	17,476	17,865
Mittelwert $\bar{x}$	22,92	21,55	21,508	94,63	89,15	86,81	7,12	6,95	6,875	26,95	25,74	25,296	1,937	1,7476	1,786
Standardabweichung SD	6,598	4,389	5,1	26,735	32,404	28,746	0,718	0,95	0,791	6,141	8,458	6,753	0,796	0,695	0,496
Standardfehler SEM	2,086	1,388	1,613	8,45	10,247	9,09	0,227	0,3	0,25	1,942	2,675	2,135	0,25	0,22	0,157

Tab. III

Verhalten der Druckwerte im UÖS und der ösophagealen Peristaltik unter Pirenzepin nach vorheriger Stimulation mit Neostigmin

	Druck im UÖS (mm Hg)						
	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Proband 1	19,33	31,17	36,33	17,17	25,5	19,67	27,33
2	30	35,5	44,67	23	19,5	30,67	23,67
3	27,5	28,67	39,17	20,33	24,17	29,83	28
4	26	39,9	39,17	13,5	21	21,17	27
5	26,167	37,33	42	24,5	25,167	30	21,67
6	30,83	38,167	40,33	26,67	44,67	37	40
7	23,33	26,67	34,33	17,83	27,67	26,833	33,67
Summe Σ	183,157	237,007	276	143	187,68	195,17	201,34
Mittelwert $\bar{x}$	26,165	33,858	39,43	20,43	26,81	27,88	28,76
Standardabweichung SD	3,94	5,016	3,43	4,61	8,35	5,95	6,22
Standardfehler SEM	1,489	1,896	1,296	1,742	3,156	2,25	2,35

Tab. III
(Fortsetzung)

Verhalten der Druckwerte im UÖS und der ösophagealen Peristaltik
unter Pirenzepin nach vorheriger Stimulation mit Neostigmin

	peristaltische Kontraktionen													
	Amplitude (mm Hg)							Dauer (s)						
	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Proband 1	45,67	69	79,33	22	42,11	23,125	44,125	6,72	7,22	7,389	6,33	6,89	7,33	6,89
2	104	115,44	131,56	84,33	85,5	104,167	83,83	6,78	8,17	8,33	7,056	6,61	7,389	7
3	73,44	64,22	84,89	42	51,56	46,5	71	6,33	6,56	6,83	6,28	6,5	7,17	8,22
4	133,44	121,67	119,78	68,33	95,89	80,44	65,44	7,11	7,44	7,33	6,67	6,72	6,5	6,72
5	102	132	131,56	70,44	87,78	67,11	105,67	5,33	6,22	6,5	6,94	6,78	6,31	6
6	135	155,22	162,11	90,56	102,56	97,56	101,89	6,28	8,67	9,56	5,67	6	6,42	5,42
7	77,89	99	99	55	81	85,67	72,89	5,33	6,33	6,42	4,58	5,44	4,81	5,125
Summe Σ	671,44	756,55	808,23	432,66	546,4	504,57	544,84	43,88	50,61	52,359	43,526	44,94	45,92	45,37
Mittelwert $\bar{x}$	95,92	108,1	115,46	61,81	78,057	72,08	77,835	6,27	7,23	7,48	6,218	6,42	6,56	6,48
Standardabweichung SD	32,64	33,08	29,51	24,063	22,625	28,89	21,41	0,69	0,94	1,124	0,859	0,52	0,89	1,06
Standardfehler SEM	12,337	12,503	11,154	9,095	8,55	10,92	8,092	0,261	0,355	0,425	0,325	0,196	0,336	0,4

Tab. III
(Fortsetzung)

Verhalten der Druckwerte im UÖS und der ösophagealen Peristaltik
unter Pirenzepin nach vorheriger Stimulation mit Neostigmin

	peristaltische Kontraktionen													
	Druckanstiegsgeschwindigkeit (mm Hg/s)							Ausbreitungsgeschwindigkeit (cm/s)						
	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Proband 1	24,08	27,27	27,46	17,94	23,73	23,48	21,385	2,29	4,14	11,85	2,986	3,698	1,71	4,76
2	40,69	38,62	39,64	25,71	31,02	26,09	29,17	3,49	1,38	1,51	3,5	2,16	1,89	2,055
3	32,67	40,16	39,17	22,386	21,38	25,35	25,76	2,306	2,03	1,97	2,56	4,06	2,356	3
4	37,64	32,54	32,84	20,33	29,073	25,48	19,62	3,97	3,73	1,825	3,45	2,52	3,75	2,94
5	27,69	21,25	26,59	12,21	15,37	12,82	24,94	2,83	2,88	2,21	3,2275	3,52	3,1	3,11
6	35,02	28,68	29,04	29,78	28,225	32,82	31,35	2,92	2,083	2,92	4,165	2,92	6,25	3,75
7	17,47	22,025	25,1	9,74	16,24	9,876	17,1	2,498	2,915	4,165	3,75	3,75	4,583	4,165
Summe Σ	215,26	210,54	219,84	138,1	165,04	155,92	169,325	20,304	19,158	26,45	23,64	22,63	23,64	23,78
Mittelwert $\bar{x}$	30,75	30,078	31,406	19,73	23,58	22,27	24,189	2,9	2,74	3,78	3,38	3,23	3,38	3,397
Standardabweichung SD	8,15	7,45	5,976	7,115	6,235	8,063	5,133	0,63	0,98	3,67	0,52	0,71	1,63	0,896
Standardfehler SEM	3,08	2,816	2,259	2,689	2,357	3,047	1,94	0,238	0,37	1,387	0,196	0,268	0,616	0,339

Tab. IV

Ergebnisse der Blutdruckmessungen bei den Untersuchungen mit Nifedipin und Isosorbidmononitrat vor und nach Gabe der genannten Substanzen. Druckangaben in mm Hg
(Die Blutdruckwerte wurden einmal vor und einmal nach der Untersuchung gemessen.)

	Nifedipin		Isosorbidmononitrat	
	vor Gabe	nach Gabe	vor Gabe	nach Gabe
Proband 1	100/70	95/60	120/70	115/70
2	135/95	140/90	110/85	110/80
3	115/85	115/85	115/85	110/75
4	130/80	125/70	120/80	120/75
5	120/75	120/75	120/85	110/70
6	150/90	145/90	130/85	120/90
7	115/70	110/75	115/70	115/70
8	140/100	130/80	155/90	150/90
9	120/75	115/70	110/65	110/70
10	125/80	120/80	120/70	115/70

4 Diskussion

4.1 Grundlagen und Einflüsse auf die Funktion des UÖS (41)

Die Funktion des UÖS wird grundsätzlich von 3 Komponenten bestimmt:

- der Muskulatur,
- der Innervation und
- den endokrinen Zellen (APUD-Zellen).

Diese 3 Faktoren, die zugleich die anatomischen Voraussetzungen für das Funktionieren des Sphinkters schaffen, können durch eine Reihe von Substanzen beeinflußt werden, die nach den heutigen Vorstellungen über Rezeptoren wirken. Diese Rezeptoren können an unterschiedlichen Strukturen lokalisiert sein (s. Abb. VI, S. 47).

Folgende Rezeptoren sind bekannt, deren Stimulation die Funktion des UÖS modifiziert:
Muskarinische und nikotinische Rezeptoren mit dem physiologischen Agonisten Acetylcholin, adrenergische Rezeptoren mit den Erregersubstanzen Noradrenalin und Adrenalin, dopaminische, histaminerge und serotoninerge Rezeptoren.

All diese Rezeptortypen können durch Agonisten stimuliert, durch antagonistisch wirkende Substanzen blockiert werden.

Jede der o.g. Rezeptorarten muß noch jeweils in verschiedene Untergruppen aufgeteilt werden, über welche die Funktion des UÖS durch ein und dieselbe Substanz unterschiedlich, z.T. gegensätzlich, beeinflußt werden kann. Selbst innerhalb einer solchen Untergruppe kann die Wirkung derselben Substanz je nach der Lokalisation des Rezeptors verschieden sein.

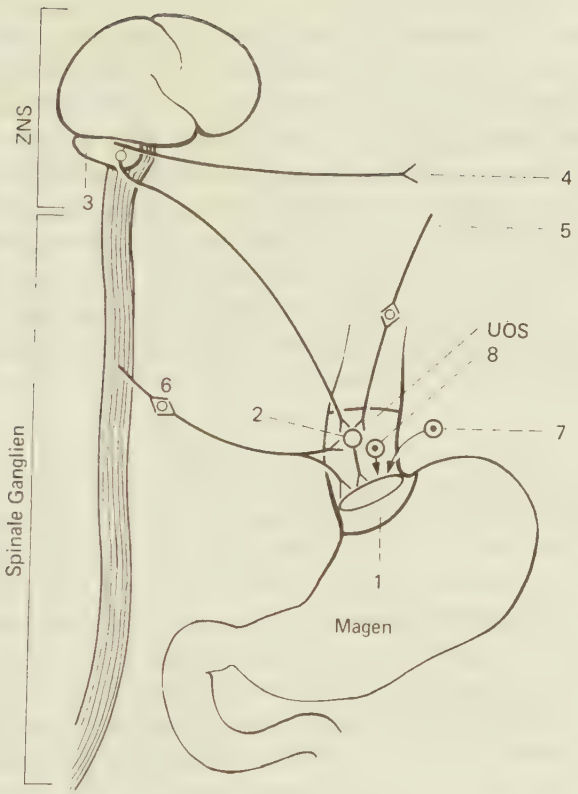


Abb. VI (41) Lokalisation der Rezeptoren, über die verschiedene Substanzen einen Einfluß auf den UÖS ausüben können:
1. direkt am Muskel des Sphinkters;
2. am inhibitorischen intramuralen Neuron und präsynaptische Lokalisation an myenterischen Ganglien;
3. am Hirnstamm in vagalen nuclei oder anderen Zentren;
4. an afferenten Neuronen, die den Schluckakt auslösen;
5. an intramuralen ösophagealen Interneuronen oder afferenten Neuronen;
6. an sympathischen Ganglien;
7. an endokrinen Zellen in anderen Teilen des Gastrointestinaltraktes oder in anderen Organsystemen;
8. an endokrinen oder parakrinen Zellen in der Wand des Sphinkters.

Diese Skizze hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Andere als inhibitorische Neurone im Sphinkter sind nicht gezeigt.

Über die genannten Rezeptoren können nun nicht nur die physiologischen Erregersubstanzen, sondern auch Pharmaka auf die UÖS-Funktion Einfluß nehmen, wobei diese sowohl Agonisten als auch Antagonisten eines Rezeptortyps sein können. Solche pharmakologischen Substanzen wie z.B. das Pirenzepin in dieser Arbeit sind bei der Eruierung und Suche nach der Lokalisation von bestimmten Rezeptoren sehr hilfreich, sofern bekannt ist, daß sie ausschließlich oder ganz überwiegend auf eine ganz bestimmte Art von Rezeptoren wirken. Unter Umständen ist es auch möglich, auf diese Weise Informationen über die physiologische Bedeutung von Rezeptortypen zu erhalten, die für alle Arten von Rezeptoren z.Z. noch nicht völlig geklärt ist.

Andere Substanzen wie das Nifedipin als ein Vertreter der Kalziumantagonisten wirken nicht über die o.g. Rezeptortypen, sondern blockieren den Einstrom von extrazellulärem Ca^{2+} durch die Zellmembran ins Zellinnere (31, 62, 39, 40, 33). Hier können Fragestellungen in bezug auf die Bedeutung des Ca-aktivierenden Systems an der glatten Muskulatur des Ösophagus behandelt werden. Auch Isosorbidmononitrat soll direkt an der glatten Muskulatur angreifen (74), wobei der genaue Wirkungsmechanismus nicht geklärt ist. Durch Beobachtung der Einflüsse von Nifedipin und Isosorbidmononitrat können also Informationen über eine Grundlage der Sphinkterfunktion, nämlich die myogenen Mechanismen bei der Aufrechterhaltung des Ruhedrucks im UÖS, gewonnen werden, während sich die Untersuchung der Wirkung von Pirenzepin mehr mit einer bestimmten Art des Einflusses auf die grundlegende Sphinkterfunktion befaßt.

4.2 Nifedipin und Isosorbidmononitrat

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, ist Nifedipin in der Lage, eine anhaltende signifikante Senkung des Ruhedrucks

im UÖS herbeizuführen. Die ösophageale Motilität blieb dagegen im wesentlichen unbeeinflußt.

Andere Studien kommen ebenfalls zu diesem Ergebnis. So schildern Weiser und Mitarbeiter (107) eine anhaltende Drucksenkung in der glatten Muskulatur des UÖS durch Nifedipin in vitro, im Tierexperiment und am Menschen, wobei diese durch Acetylcholin in vitro und Pentagastrinstimulation im Tierexperiment nicht zu beeinflussen war. Acetylcholin und Pentagastrin sind damit also nicht in der Lage, die Wirkung von Nifedipin an der glatten Muskulatur des UÖS zu beeinflussen.

Ebenso berichten o.g. Autoren auch über eine signifikante Herabsetzung der Kontraktionsamplituden im tubulären Ösophagus bei Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus, nicht jedoch bei den gesunden Probanden.

Bortolotti und Labò (9) fanden in ihren Untersuchungen an Patienten mit Achalasie ebenfalls eine signifikante Senkung des Ruhedruckes im UÖS unter Nifedipin, wobei aber das Verhalten des Sphinkters beim Schlucken und die ösophageale Motilität nicht beeinflußt wurden.

Demnach ist anzunehmen, daß die auch in dieser Arbeit durch Nifedipin hervorgerufene Drucksenkung im UÖS durch eine Herabsetzung des Muskeltonus im Sinne einer Erschlaffung des Sphinkters zustande kam. Die beiden genannten Studien (107, 9) zeigen wie auch diese Arbeit einen wesentlich stärkeren Einfluß von Nifedipin auf den Druck und damit den Muskeltonus im UÖS als auf die ösophageale Motilität, die bei gesunden Probanden wie auch bei Achalasiepatienten in diesen Untersuchungen praktisch nicht beeinflußt wurde. Dies könnte darauf hinweisen, daß das Ca^{2+}-aktivierende System in der glatten Muskulatur, welches nach den Ergebnissen verschiedener Studien durch Kalziumantagonisten wie Verapamil und Nifedipin blockiert werden kann (31, 62, 39, 40, 33), bei der

Aufrechterhaltung des Muskeltonus und damit des Ruhedruckes im UÖS eine bedeutendere Rolle spielt als bei dem Ablauf von Kontraktionen im UÖS wie auch im tubulären Ösophagus. Fox und Daniel (33) kommen an isolierten Muskelstreifen einer dem UÖS entsprechenden Region des Opossums ebenfalls zu dem Ergebnis, daß eine geringere extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration, Nifedipin und Verapamil einen stärkeren Einfluß auf den Ruhedruck im UÖS als die auf eine Relaxation folgende Sphinkterkontraktion haben. Ihrer Meinung nach würde dies die Hypothese bestärken, nach der die Aufrechterhaltung des Muskeltonus im UÖS stärker vom Einfließen extrazellulärer Ca^{2+}-Ionen in die Zelle abhängig ist als die Kontraktionen des Sphinkters, wobei der transmembranale Kalziumeinstrom eben gerade durch Kalziumantagonisten blockiert wird (31, 62) (s. Abb. VII, S. 51).

Goyal und Rattan (42) konnten eine signifikante Senkung der Kontraktionsamplituden im Ösophagus des Opossums durch Verapamil demonstrieren, jedoch war der Einfluß von Verapamil auf den Ruhedruck im UÖS auch hier stärker als auf die ösophageale Motilität. Der gefundene signifikante Einfluß von Verapamil, das dem Nifedipin in seiner kalziumantagonistischen Wirkung vergleichbar ist, auf intraösophageale Kontraktionen steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit wie auch zu denen der o.g. Studien (107, 9) mit Ausnahme der Wirkung von Nifedipin bei drei Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus. Allerdings ergibt sich bei den von Goyal und Rattan im Tierexperiment gewonnenen Werten die Schwierigkeit der Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen. Berger und McCallum (4) berichten jedoch über die Besserung der Beschwerden eines Achalasiepatienten durch Nifedipin, bei dem neben einer starken Drucksenkung im UÖS eine signifikante Senkung der Kontraktionsamplituden im Ösophagus erreicht werden konnte. Auch hier zeigte Nifedipin aber eine stärkere und etwas schnellere Wirkung auf den UÖS als auf die ösophageale Motilität. Da die o.g. Studien (107, 9, 33, 4) alle zu dem Ergebnis einer signifikanten Drucksenkung im UÖS durch Nifedipin

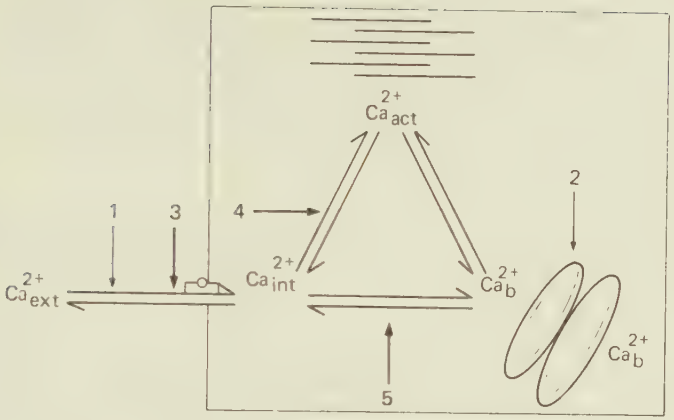


Abb. VII (33) Modell von Ca^{2+}-Quellen, die für Kontraktionen und Wirkung von Pharmaka verfügbar sein sollen.

Ca^{2+}ext = extrazelluläres Ca^{2+}
Ca^{2+}int = intrazelluläres freies Ca^{2+}
Ca^{2+}act = Ca^{2+}, das bei der Brückenbildung zwischen Aktin und Myosin beteiligt ist.
Ca^{2+}b = in der Zelle gebundenes Ca^{2+}

Unterbrochene Pfeile:

1. Verapamil, Nifedipin und evtl. Theophyllin blockieren wahrscheinlich den potentialabhängigen Ca^{2+}-Influx
2. Ethanol ändert hier wahrscheinlich die Bindung von Ca^{2+} an die intrazellulären Bindungsstellen

Durchgezogene Pfeile:

3.,4.,5. Carbachol stimuliert Eintritt, Freigabe und Aktivierung von Ca^{2+}
6. Natriumnitropussid kann eventuell den Ca^{2+}-Efflux stimulieren

kommen und andere Untersuchungen (31, 62, 39, 40, 33) eine blockierende Wirkung von verschiedenen Kalziumantagonisten auf das Ca^{2+}-aktivierende System an Zellmembranen finden, kann die auch in dieser Arbeit unter Nifedipin erhaltene Senkung des Ruhedruckes im UÖS auf eine Relaxation des Sphinkters durch Blockade des Ca^{2+}-aktivierenden Systems an der Membran der glatten Muskelzellen im Bereich des UÖS zurückgeführt werden.

In dieser Arbeit konnte ein wesentlicher Einfluß von Isosorbidmononitrat weder auf den Ruhedruck im UÖS noch auf die ösophageale Motilität festgestellt werden.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu denen anderer Studien (36, 37), in denen durch Anwendung von Langzeitnitraten bei Achalasiepatienten der bei diesen erhöhte Druck im UÖS signifikant und anhaltend gesenkt werden konnte. Ein wesentlicher Effekt auf die ösophageale Motilität wird nicht geschildert. Die Erklärung für die unterschiedlichen Resultate könnte sein, daß in dieser Arbeit eine niedrigere Dosis von Isosorbidmononitrat gewählt wurde, als der in den erwähnten Studien verwendeten Menge von Isosorbiddinitrat äquivalent gewesen wäre; denn Isosorbidmononitrat weist in bezug auf die vasodilatierende Wirkung nur 1/30 bis 1/100 der Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat auf (74). Andererseits entsprach die in dieser Arbeit angewandte Dosis von Isosorbidmononitrat der therapeutischen Dosierung bei koronarer Herzkrankheit.

Die o.g. Studien wurden nur an Achalasiepatienten durchgeführt, wobei sich, wie auch bei entsprechenden Untersuchungen mit Nifedipin, die Frage erhebt, ob bei gesunden Probanden unter gleichen Untersuchungsbedingungen gewonnene Ergebnisse mit denen der Patienten ohne weiteres vergleichbar sind. Welche Faktoren für die Pathogenese der Achalasie und besonders für den bei dieser Krankheit erhöhten Sphinkterdruck verantwortlich sind, ist nicht geklärt. Einige Studien fanden Veränderungen des Plexus myentericus im Sinne einer Verminderung

der Ganglienzellen (52, 61, 91). Hieraus erhebt sich die Frage, ob bei dieser Erkrankung die nervale Komponente bei der muskulären Aktivität des Ösophagus eine geringere Rolle spielt als beim Gesunden und dadurch die spontane autonome Aktivität der glatten Muskulatur eine größere Bedeutung erlangt, als dies normalerweise der Fall ist.

Die in o.g. Studien bei Achalasiepatienten (107, 9, 36, 37) geschilderte Drucksenkung im UÖS durch Nitrate und Kalziumantagonisten wie Nifedipin ist wesentlich größer als die in dieser Arbeit gefundenen Werte. In den Untersuchungen von Weiser und Mitarbeitern (107) zeigt sich entsprechend ein stärkerer Effekt von Nifedipin auf den Druck im UÖS bei Achalasiepatienten als bei den gesunden Probanden. Man könnte daraus in Zusammenhang mit den vorherigen Ausführungen über eine eventuell stärkere oder andere Bedeutung der myogenen Komponente im Ösophagus bei Achalasiepatienten eine Erklärung dafür erhalten, daß Substanzen wie Isosorbiddinitrat und Nifedipin, die ihren Angriffspunkt direkt an der glatten Muskulatur haben, eine stärkere Senkung des Tonus im UÖS bei Achalasiepatienten bewirken als bei Gesunden. Während aus den Ergebnissen dieser Arbeit eher der Schluß gezogen werden kann, daß Nifedipin einen stärkeren Effekt auf den Ruhedruck im UÖS und die Kontraktionsamplitude peristaltischer Wellen zeigt als Isosorbidmononitrat, kommen Gelfond und Mitarbeiter (37) zu dem Ergebnis, daß Isosorbiddinitrat als ein Vertreter der Langzeitnitrate eine stärkere Wirkung bei Achalasiepatienten zeigt als Nifedipin. Allerdings ist der Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungen insofern problematisch, als die hier verwendete Dosis Isosorbidmononitrat der in den anderen Studien gebrauchten Menge von Isosorbiddinitrat nicht äquivalent ist (s.o.). Wenn Nifedipin nach den Ergebnissen dieser Arbeit den Druck im UÖS signifikant zu senken vermag, erhebt sich die Frage, ob durch diese Substanz ein vermehrter gastroösophagealer Reflux hervorgerufen werden könnte, zumal einige Studien (107, 9) eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit stärkerer Drucksenkung im UÖS bei steigender Do-

sis von Nifedipin schildern. Ein vermehrter Reflux könnte eine länger dauernde Therapie mit dieser Substanz beeinträchtigen, sofern sie bei Patienten angewandt wird, die nicht wegen Achalasie und motorischer Dysfunktion des Ösophagus auf diese Weise behandelt werden sollen. Eine ähnliche Fragestellung ergibt sich für Isosorbidmononitrat, auch wenn diese Arbeit keinen Anhalt für einen signifikanten Einfluß dieser Substanz auf UÖS und ösophageale Motilität gibt; denn andere Studien (36, 37) schildern eine signifikante Senkung des Druckes im UÖS bei entsprechend höherer Dosierung von Nitraten. Da die Ergebnisse in den genannten Studien (107, 9, 36, 37) aber überwiegend an Patienten mit Achalasie bzw. diffusem Ösophagusspasmus gewonnen wurden, sind zur Beantwortung dieser Frage beim Gesunden noch weitere Untersuchungen erforderlich.

4.3 Pirenzepin

Pirenzepin zeigte in dieser Arbeit eine signifikante Senkung des Druckes im UÖS, der Kontraktionsamplitude und Druckanstiegsgeschwindigkeit peristaltischer Wellen. Dauer und Ausbreitungsgeschwindigkeit ösophagealer Kontraktionen blieben gegenüber dem anfänglichen Wert vor Neostigmingabe unbeeinflußt.

Auch Stacher und Mitarbeiter (92) finden in ihrer Untersuchung beim Menschen eine signifikante Senkung des Druckes im UÖS und der Kontraktionsamplitude peristaltischer Wellen. Darüber hinaus berichten sie über eine Verminderung von Zahl und Dauer ösophagealer schluckinduzierter Kontraktionen.

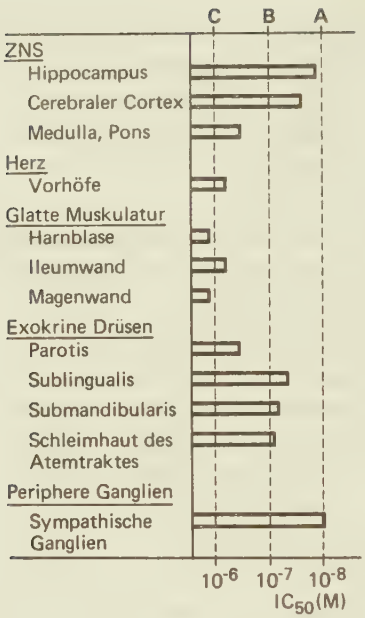
Erckenbrecht und Mitarbeiter (28) erhalten in ihrer Studie an 10 Probanden ebenfalls eine Senkung des Druckes im UÖS. Sie finden auch eine Reduktion der Amplitude und Dauer peri-

staltischer Kontraktionen, allerdings nur in jeweils ganz bestimmten Entfernungen vom UÖS. An anderen Stellen des tubulären Ösophagus bleiben o.g. Parameter der ösophagealen Motilität unbeeinflußt. Sie konnten im Gegensatz zu dieser Arbeit auch eine Steigerung der peristaltischen Ausbreitungsgeschwindigkeit feststellen.

Im Gegensatz zu den bisher geschilderten Ergebnissen finden Texter und Mitarbeiter (96) eine Druckerhöhung im UÖS unter Pirenzepin.

Angesichts der teilweisen Gegensätze in den Ergebnissen der genannten Studien sowohl untereinander als auch zu dieser Arbeit erhebt sich die Frage, ob hierbei nicht Differenzen in der Methodik ursächlich beteiligt sind. Diese Arbeit unterscheidet sich von den anderen erwähnten Untersuchungen mit Pirenzepin dadurch, daß hier die Wirkung dieser Substanz auf UÖS und ösophageale Motilität auf dem Hintergrund einer Stimulation des parasympathischen Systems durch Neostigmin untersucht wird; die Ausgangsbedingungen für die Wirkung des Pirenzepins, eines selektiven Anticholinergikums, sind hier also festgelegt. Im Gegensatz dazu birgt die Methodik der anderen Studien, welche die Wirkung von Pirenzepin ohne vorherige Beeinflussung des UÖS und der ösophagealen Motilität untersuchen, die Gefahr, die normalerweise vorhandenen Schwankungen in der Aktivität des Parasympathicus und deren Auswirkungen auf die gemessenen Größen und damit die erhaltenen Ergebnisse nicht von der tatsächlichen Wirkung des Pirenzepins trennen zu können und so eventuell zu falschen Interpretationen zu gelangen.

Nach den Ergebnissen von Hammer und Mitarbeitern (46) zeigt Pirenzepin unterschiedlich starke Affinitäten zu muskarinischen Rezeptoren in verschiedenen Geweben:



Affinität an muskarinischen Rezeptoren für Pirenzepin in verschiedenen Geweben (46)

A = hohe Affinität
B = mittlere Affinität
C = geringe Affinität

Auch Brown und Mitarbeiter (12) kommen in ihren Studien an isolierten Organen der Ratte zu einer unterschiedlichen Affinität von Pirenzepin zu Rezeptoren an sympathischen Ganglienzellen und Abschnitten des Ileums.

Die Selektivität der Wirkung von Pirenzepin auf muskarinische Rezeptoren zeigt sich auch im Vergleich zu der von Atropin an verschiedenen Organsystemen (56, 12, 57, 38). Man kann aus den Ergebnissen dieses Vergleichs den Schluß ziehen, daß bei einer Anwendung von Pirenzepin an Menschen aufgrund von dessen selektiver Wirkung im Gegensatz zu Atropin wesentlich we-

niger systemische Nebenwirkungen auftreten, als beim Atropin wegen dessen geringerer Diskriminationsfähigkeit und der damit verbundenen Blockade sämtlicher muskarinischer Rezeptoren beobachtet werden.

Wenn man wie Goyal und Rattan (41) die muskarinischen Rezeptoren an Ganglien mit M_1- und die an der glatten Muskulatur als M_2-Rezeptoren bezeichnet, so kommt man nach obenstehender Graphik (46) und auch anderen Studien (12, 38) zu dem Schluß, daß Pirenzepin selektiv die M_1-Rezeptoren beeinflußt, wenn es auch eine schwache Wirkung auf die an der glatten Muskulatur befindlichen Rezeptoren zeigt.

Eine Beeinflussung von Prozessen, bei denen Acetylcholin als Überträgersubstanz fungiert, durch Pirenzepin kann auch aus den Ergebnissen dieser Arbeit geschlossen werden, weil diese Substanz die Wirkung des vorher gegebenen Neostigmins, eines indirekten Parasympathomimetikums, auf den UÖS und die ösophageale Motilität nicht nur rasch beseitigt, sondern im Fall des UÖS, der Amplitude und Druckanstiegsgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen eine signifikante Senkung gegenüber dem Ausgangswert herbeiführt. Dies könnte also im Zusammenhang mit o.g. Studien, die die selektive Wirkung von Pirenzepin auf muskarinische Rezeptoren darstellen, darauf hinweisen, daß diese Substanz auch in dieser Arbeit den durch Neostigmin verstärkten Acetylcholineinfluß durch Blockade von muskarinischen Rezeptoren ausschalten konnte. Da Acetylcholin die Transmittersubstanz an allen muskarinischen Rezeptoren (M_1-und M_2-Rezeptoren) ist und über diese in bezug auf den UÖS gegensätzliche Wirkungen ausüben kann (41), muß die Blockade einer der Rezeptorarten durch Pirenzepin überwogen haben. Wenn man von der Annahme ausgeht, daß Pirenzepin überwiegend auf M_1-Rezeptoren wirkt (38, 46), wäre nach dem von Goyal und Rattan (41) beschriebenen Konzept bei Blockierung der M_1-Rezeptoren ein Anstieg des Druckes im UÖS zu erwarten gewesen. Weil aber von Hammer (46) gleichzeitig eine starke Affinität des Pirenzepin zu muskarinischen Rezeptoren

an sympathischen Ganglienzellen geschildert wird, könnten die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse auch auf diesem Weg zustande gekommen sein, zumal die direkte Stimulation efferenter sympathischer Nervenfasern in einer Untersuchung von Fournet und Mitarbeitern zu einer Kontraktion und damit Druckerhöhung im UÖS führt (32).

Im Hinblick auf die in dieser Arbeit gefundenen Wirkungen von Pirenzepin auf den Druck im UÖS und die ösophageale Motilität ergibt sich die Frage, ob die Clearancefunktion des Ösophagus dadurch so beeinträchtigt würde, daß ein gastroösophagealer Reflux bzw. eine entsprechende Symptomatik hervorgerufen werden könnte. Erckenbrecht und Mitarbeiter (28) führen in ihrer Untersuchung jedoch an, daß das Risiko eines Refluxes durch Gabe von Pirenzepin nicht unbedingt vergrößert werden muß, da diese Substanz ja gleichzeitig die gastrale Säuresekretion vermindert. Dennoch kann diese Frage z.Z. noch nicht hinreichend beantwortet werden.

Auf der anderen Seite könnte die Senkung des Druckes im UÖS durch Pirenzepin in der Therapie von Achalasiepatienten ausgenutzt werden, was aber auch noch weiterer Untersuchungen bedarf (92).

Die Wirkungen von Pirenzepin auf UÖS und ösophageale Motilität sollten bei einer therapeutischen Verwendung dieser Substanz in jedem Fall beachtet werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse von Nifedipin als einer kalziumantagonistisch wirkenden Substanz, von Isosorbidmononitrat, einem Langzeitnitrat, und von Pirenzepin, einem selektiven Antagonisten muskarinischer Rezeptoren, auf den Ruhedruck im UÖS und verschiedene Parameter der ösophagealen Motilität an insgesamt 13 gesunden Probanden untersucht.

Dabei konnte durch Nifedipin eine signifikante Senkung des Ruhedruckes im UÖS erreicht werden, während die ösophageale Motilität im wesentlichen unbeeinflußt blieb. Dieses Ergebnis stimmt mit denen anderer Studien überein (s.o.).

Im Gegensatz zu anderen Autoren (s.o.) konnte in dieser Arbeit ein wesentlicher Einfluß von Isosorbidmononitrat weder auf den UÖS noch auf die ösophageale Motilität festgestellt werden, was unter Umständen auf die hier gewählte niedrigere Dosierung zurückzuführen ist.

Pirenzepin zeigte nach vorheriger Stimulation eine signifikante Wirkung sowohl auf den Druck im UÖS als auch auf Kontraktionsamplitude und Druckanstiegsgeschwindigkeit peristaltischer Wellen. Die Dauer der Kontraktionen wurde nach Neostigmingabe durch Pirenzepin wieder auf das Ausgangsniveau gesenkt, die Ausbreitungsgeschwindigkeit nicht beeinflußt. Die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Autoren sind zum einen auf differente Methodik, zum anderen eventuell auf jeweils verschiedenes Untersuchungsmaterial (in-vitro-Versuche, Tierversuche, menschliche Probanden) zurückzuführen. Außerdem ist es schwierig, besonders bei Studien am Menschen, alle die Messung beeinflussenden Faktoren zu erfassen. Hinsichtlich der Methodik unterschied sich diese Arbeit von allen anderen erwähnten Studien mit Pirenzepin insofern, als die Wirkung dieser Substanz auf den UÖS und die ösophageale

Motilität hier auf dem Boden einer vorherigen Stimulation des parasympathischen Systems mit Neostigmin untersucht wurde.

Mit dieser Arbeit konnten Informationen über die Änderung der Funktion des UÖS und der ösophagealen Motilität durch o.g. Substanzen gewonnen werden, wobei nur wenige Rückschlüsse auf eventuell zugrunde liegende Mechanismen im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Studien möglich waren.

Zur Klärung der physiologischen Grundlagen der gefundenen Effekte und ihrer Bedeutung in vivo sind noch weitere Untersuchungen notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Abrahamsson, H., Jaup, B.H., Dotevall, G.:
Effects of different doses of pirenzepine on esophageal peristalsis in man. In:
Advances in Gastroenterology with the selective anti-muscarinic compound-pirenzepine.
Proceedings of a Symposium, Stockholm, 17th June 1982, Edited by G. Dotevall, Excerpta Medica

2. Arndorfer, R.C., Stef, J.J., Dodds, W.J., Linehan, J.H., Hogan, W.J.:
Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology 73, 23-27 (1977)

3. Babka, J.C., Hager, G.W., Castell, D.:
The effect of body position on lower esophageal sphincter pressure.
Dig Dis 18, 441-442 (1973)

4. Berger, K., McCallum, R.W.:
Nifedipine in the treatment of achalasia.
Ann Internal Med 96, 61-62 (1982)

5. Biancani, P., Zabinski, M.P., Bejar, J., Spiro, H.M.:
Morphology and competence of the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 64, 699 (Abstr.) (1973b)

6. Biancani, P., Spiro, H.M., Bejar, J.:
Pressure-diameter characteristics of competent and incompetent human lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 64, 698 (Abstr.) (1973a)

7. Biancani, P., Goyal, R.K., Philips, A., Spiro, H.M.:
Mechanics of sphincter action. Studies on the LES.
J Clin Invest 52, 2973-2978 (1973c)

8. Boesby, S.:
Relationship between gastroesophageal acid reflux, basal gastroesophageal sphincter pressure and gastric acid secretion.
Scand J Gastroent 12, 547-551 (1977)

9. Bortolotti, M., Labò, G.:
Clinical and manometric effects of Nifedipine in patients with esophageal achalasia.
Gastroenterology 80, 39-44 (1981)

10. Brody, D.A., Werle, J.M., Meschan, I., Quigley, J.P.:
Intralumen pressures of the digestive tract especially the pyloric portion.
Am J Physiol 130, 791-800 (1940)

11. Brody, D.A., Quigley, J.P.:
Registration of digestive tract intraluminal pressure.
Methods Med Res 4, 104-123 (1951)

12. Brown, D.A., Forward, A., Marsh, S.:
Antagonist discrimination between ganglionic and ileal muscarinic receptors.
Br J Pharmac 71, 362-364 (1980)

13. Butin, J.W., Olsen, A.M., Moersch, H.J., Code, C.F.:
A study of esophageal pressures in normal persons and patients with cardiospasm.
Gastroenterology 23, 278-293 (1953)

14. Cesnik, H.:
Pepsinogen in gastric juice, serum and urine after proximal selective vagotomy, pirenzepine and cimetidine.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

15. Cohen, S., Harris, L.D.:
Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower sphincter strength.
Gastroenterology 58, 157-162 (1970)

16. Cohen,. S., Harris, L.D.:
Does hiatus hernia affect competence of the gastro-esophageal sphincter?
N Engl J Med 284, 1053-1056 (1971)

17. Corinaldesi, R., Galassi, A., Giorgi-Conciato, M., Hammer, R., Calamelli, R., Barbara, L.:
Effects of therapeutic dose of pirenzepine on the gastric emptying of a mixed meal: a double-blind crossover study.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

18. Creamer, B., Harrison, G.K., Pierce, J.W.:
Further observations on the gastroesophageal junction.
Thorax 14, 132-137 (1959)

19. Csendes, A., Guiraldes, E., Bancalari, A., Braghetto, I., Ayala, M.:
Relation of gastroesophageal sphincter pressure and esophageal contractile waves to age in man.
Scand J Gastroenterol 13, 443-447 (1978)

20. Davison, J.S.:
Relaxation of the lower esophageal sphincter during swallowing.
Digestion 15, 73-76 (1977)

21. Demester, T.R., Lawrence, F.J., Joseph, G.J., Toscano, M.S., Hall, A.W., Skinner, D.B.:
Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease.
Ann Surg 184, 459-470 (1976)

22. Dodds, W.J., Hogan, W.J., Reid, D.P., Stewart, E.T., Arndorfer, R.C.:
A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallows.
J Appl Physiol 35, 851-857 (1973)

23. Dodds, W.J., Stef, J.J., Arndorfer, J., Linehan, J.H., Hogan, W.J.:
Improved infusion system for esophageal manometry.
(Abstr) Clin Res 22, 602 (1974)

24. Dodds, W.J., Hogan, W.J., Stef, J.J., Miller, W.N., Lydon, S.B., Arndorfer, R.C.:
A rapid pull-through technique for measuring lower esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 68, 437-443 (1975)

25. Dodds, W.J., Miller, W.N., Hogan, W.J., Arndorfer, R.C., Lydon, S.B., Stef, J.J.:
Influence of extrinsic forces on intraluminal lower esophageal sphincter pressure.
(Abstr.) Gastroenterology 68, 885 (1975)

26. Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J., Hoke, S.E., Stewart, E.T., Arndorfer, R.C.:
Radial distribution of esophageal peristaltic pressure in normal subjects and patients with esophageal diverticulum.
Gastroenterology 69, 584-590 (1975)

27. Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J.:
Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterol 70, 117-123 (1976)

28. Erckenbrecht, E., Berges, W., Sonnenberg, A., Erckenbrecht, J., Wienbeck, M.:
The effect of pirenzepine on esophageal motility.
Scand J Gastroenterol, 17, Suppl. 72, 185 (1982)

29. Fisher, S., Malmud, S., Roberts, S., Lobis, F.:
The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 72, 19-22 (1977)

30. Fisher, R.S., Roberts, G.S., Grabowski, C.J., Cohen, S.:
Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy.
Gastroenterology 78, 1233-1237 (1978)

31. Fleckenstein, A., Tritthardt, H., Fleckenstein, B., Herbst, A., Grün, G.:
Eine neue Gruppe kompetitiver Ca-Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die elektromechanische Kopplung im Warmblütlermyokard.
Pflügers Arch Ges Physiol 307 R 25 (1969)

32. Fournet, J., Snape, W.J., Cohen, S.:
Sympathetic control of lower esophageal sphincter function in the cat. Action of direct cervical and splanchnic nerve stimulation.
J Clin Invest 63, 562-576 (1979)

33. Fox JET, Daniel, E.E.:
The role of Ca^{2+} in genesis of lower esophageal sphincter tone and other active contractions.
Am J Physiol 237, E 163-71 (1979)

34. Fyke, F.E.Jr., Code, C.F., Schlegel, J.F.:
The gastroesophageal sphincter in healthy human beings.
Gastroenterologia (Basel) 86, 135-150 (1956)

35. Gauer, O.H., Gienapp, E.:
A miniature pressure-recording device.
Science 112, 404-405 (1950)

36. Gelfond, M., Rozen, P., Keren, S., Gilat, T.:
Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid.
Gut 22, 312-318 (1981)

37. Gelfond, M., Rozen, P., Gilat, T.:
Isosorbide Dinitrate and Nifedipine Treatment of Achalasia. A clinical, manometric and radionuclide evaluation.
Gastroenterology 83, 963-969, Vol. 83, No. 5 (1982)

38. Giachetti, A., Giraldo, E., Montagna, E., Hammer, R.:
Muscarinic receptor subtypes M_1 and M_2.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. l.)

39. Golenhofen, K., Lammel, E.:
Selective suppression of some components of spontaneous activity in various types of smooth muscle by iproveratril (verapamil).
Pflügers Arch 331 (1972)

40. Golenhofen, K.:
Theory of P and T systems for calcium activation in smooth muscle. In:
E. Bulbring and M.F. Shuba (Ed.), Physiology of smooth muscle. Raven Press, New York 197-202 (1976)

41. Goyal, R.K., Rattan, S.:
Neurohumoral, hormonal and drug receptors for the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 74, 598-619 (1978)

42. Goyal, R.K., Rattan, S.:
Effects of sodium nitropusside and verapamil on lower esophageal sphincter.
Am J. Physiol 238, 640-44 (1980)

43. Goyal, R.K., Cobb, B.W.:
Motility of the Pharynx, Esophagus and Esophageal Sphincters. In:
Johnson, L.R.: Physiology of the Gastrointestinal tract.
Raven Press, New York 81 (1981)

44. Gross, R., Johnson, L.F., Kaminski, R.J.:
Esophageal emptying in Achalasia quantitated by a radio-isotope technique.
Dig Dis and Scien, Vol 24, No 12 (Dec 1979)

45. Haddad, J.K.:
Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures.
Gastroenterology 58, 175-184 (1970)

46. Hammer, R., Berrie, C.P., Birdsall, N.J.M., Burgen, A.S.V., Hulme, C.E.:
Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors.
Nature (London) 283, 90 (1980)

47. Harris, L.D., Pope II, C.E.:
Squeeze vs resistance; an evaluation of the mechanism of sphincter competence.
J Clin Invest 13, 2272-2278 (1964)

48. Hightower, N.C.Jr., Code, C.F., Maher, F.T.:
A method for the study of gastrointestinal motor activity in human beings.
Proc Staff Meet, Mayo Clin 24, 453-462 (1949)

49. Hirschowitz, B.I.:
Vagal stimulation of the stomach.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

50. Hollis, J.B., Castell, D.:
Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis.
J. Appl Physiol 38, 1161-1164 (1975)

51. Humphries, T.J., Castell D.:
Pressure profile of esophageal peristalsis in normal humans as measured by direct intraesophageal transducers.
Dig Dis 22, 641-45 (1977)

52. Hurst, A.F., Rake, G.W.:
Achalasia of the cardia.
Quart J Med 23, 491-507 (1930)

53. Ingelfinger, F.J., Abbot, W.O.:
Intubation studies of the human small intestine: diagnostic significance of motor disturbances.
Amer J Dig Dis 7, 468-474 (1940)

54. Ingelfinger, F.J., Kramer, P., Sanchez, G.C.:
Gastroesophageal vestibule, its normal function and its role in cardiospasm and gastroesophageal reflux.
Am J Med Scien 228, 417-425 (1954)

55. Ingram, P.R., Repress, J.G., Muller, W.H.:
The role of an intrinsic sphincter mechanism in the prevention of reflux esophagitis.
Surg Gynecol Obstet 109, 659-667 (1959)

56. Jaup, B.H.:
Studies on the mode of action of pirenzepine in man, with special reference to its anticholinergic muscarinic properties.
Scand J. Gastroenterol 16 Suppl 68, 1 (1981)

57. Jaup, B.H.:
Clinical pharmacology of selective antimuscarinic compounds.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

58. Kaye, M.D., Showalter, J.P., Rock, K.C., Johnson, E.:
A circumferentially-sensitive miniature transducer for study of human esophageal motility.
(Abstr.) Gastroenterology 64, 752 (1973)

59. Kaye, M.D., Showalter, J.P.:
Measurement of pressure in the lower esophageal sphincter. The influence of catheter diameter.
Am J Dig Dis 19, 860-863 (1974)

60. Kaye, M.D., Showalter, J.P., Rock, K.C., Johnson, E.:
A circumferentially-sensitive miniature pressure sensor for study of human esophageal motility.
Med Res Eng 12, 10-15 (1977)

61. Köberle, F.:
Zur Pathogenese des Megaösophagus.
Z Gastroent S 287-290 (1967)

62. Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H., Fleckenstein, A.:
Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors.
Pflügers Arch 335, 309 (1972)

63. Konturek, S.J., Thor, P.J., Sendur, R.:
Muscarinic control of myoelectric activity of the small bowel: effects of pirenzepine and atropine.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

64. Kronecker, H., Meltzer, S.:
Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung.
Arch Ges Anat physiol Suppl 7, 328-332 (1883)

65. Kwiecień, N., Konturek, S.J., Obtulowicz, W., Świerczek, J., Kopp, B., Oleksy, J.:
Muscarinic control of gastrin release in duodenal ulcer patients.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

66. Liebermann-Meffert, D., Allgöwer, M., Schmid, P., Math, D., Blum, A.L.:
Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 76, 31-38 (1979)

67. Lorber, S.H., Shay, H.:
Technical and physiological considerations in measuring gastrointestinal pressures in man.
Gastroenterology 27, 478-487 (1954)

68. Lydon. S.B., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Arndorfer, R.C.:
Effect of manometric assembly diameter on intraluminal esophageal pressure recording.
Am J Dig Dis 20, 968-970 (1975)

69. Matsuo, J., Seki, A., Hammer, R.:
Differential effects of pirenzepine and atropine on gastric blood flow in rats.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

70. Meltzer, S.J.:
Recent experimental contributions to the physiology of deglutition.
New York Med J 59, 389 (1894)

71. Meyer, G.W., Gerhardt, D.C., Castell, D.O.:
Refractory period of the human esophagus.
(Abstr.) Gastroenterology 76, 1202 (1979)

72. Mignon, M., Vatier, J., Bauer, P., Bonfils, S.:
Effect of pirenzepine on meal-stimulated acid secretion and gastrin release in normal man.
Scand J Gastroenterol 17, Suppl. 72, 145 (1982)

73. Millhon, W.A., Hoffmann, D.E., Jarvis, P., Cross, C.J., Millhon. J.S., Crites, N.A.:
Preliminary report on Millhon - Crites intraesophageal motility probe.
Am J Dig Dis 13, 929-934 (1968)

74. Needleman, Ph., Johnson, E.M.Jr.:
Vasodelators and the treatment of angina. In:
Goodman and Gilman's: The pharmalogical basis of therapeutics.

75. Orlando, R.C.:
Esophageal Manometry.

76. Orlando, R.C., Kinard, H.B.:
Effect of morbid obesity on lower esophageal sphincter pressure.
(Abstr.) Gastroenterology 76, 1212 (1979)

77. Pandolfo, N., Borgonovo, G., Torre, G.C., Nebiacolombo, C., Daniotte, S.:
Response to pirenzepine on the lower esophageal sphincter.
Curr Ther Res 30, 38 (1981)

78. Perez-Avila, L.C., Irvin, T.T.:
Interpretation of lower esophageal pressure measurement.
Br J Surg 62, 663 (1975)

79. Pert, J.H., Davidson, M., Almy, T.P., Sleisenger, M.H.:
Esophageal catheterization studies I: The mechanism of swallowing in normal subjects with particular reference to the vestibule (esophago-gastric sphincter).
J Clin Invest 38, 397-406 (1959)

80. Pope II, C.E.:
A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter.
J Gastroenterol, Vol 52, No 5 (1967)

81. Pope II, C.E.:
Effect of infusion on force of dosure measurements in the human esophagus.
Gastroenterology 58, 616-624 (1970)

82. Quigley, J.P., Brody, D.A., Kay, B., Landolina, W.C., McAlister, J.H.:
Accurate registration of intralumen pressures of the digestive tract by two new methods.
Fed. Proc 9, 102 (1950)

83. Quigley, J.P., Brody, D.A.:
A physiologic and clinical consideration of the pressures developed in the digestive tract.
Am J Med 13, 73-81 (1952)

84. Reichek, N., Sutton, M.St.J.:
Long-Acting Nitroglycerin for Angina, 1982: Old dog, new tricks.
Ann Int Med, Vol 97, No 5 (Nov. 1982)

85. Rinaldo, J.A., Levey, J.F.:
Correlation of several methods for recording esophageal sphincter pressures.
Am J Dig Dis 13, 882-890 (1968)

86. Sanchez, G.C., Kramer, P., Ingelfinger, F.J.:
Motor mechanisms of the esophagus, particularly of its distal portion.
Gastroenterology 25, 321-332 (1953)

87. Sheers, R., Roberts, N.B.:
The effects of pirenzepine and ranitidine on pepsin secretion.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. l.)

88. Shepherd, J.K., Diamant, N.E.:
Mecholyl test: Comparison of balloon kymography and intraluminal pressure measurement.
Gastroenterology 63, 557-563 (1972)

89. Siewert, R., Wienbeck, M., Waldeck, F., Heitmann, P., Jennewein, H.M., Blum, A.L.:
Manometrie und gastroösophagealer Verschluß. Versuch einer Wertung.
Z Gastroenterol 15, 431-439 (1977)

90. Sleisenger, M.H., Davidson, M., Pert, J.H., Almy, T.D.
Recent advantages in physiology of the esophagus.
N Y St J Med 55, 2747-2754 (1955)

91. Smith, B.:
The neurological lesion in achalasia of the cardia.
Gut 11, 388-391 (1970)

92. Stacher, G., Bauer, P., Schmierer, G., Steinringer, H.:
The effect of intramuscular pirenzepine on esophageal contractile activity and lower esophageal sphincter pressure under fasting conditions and after a standard meal. A double blind study.
Int J Clin Pharmacol biopharm 17, 442 (1979)

93. Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Linehan, J.H., Steward, E.T.:
Intraluminal esophageal manometry: An analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures.
Gastroenterology 67, 221-230 (1974)

94. Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Linehan, J.H.:
Esophageal manometry. Component analysis of systems used to record intraluminal pressure.
Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility, pp. 337-346, Banff, Alberta, Canada (1974).

95. Sullivan, S.H.:
LES relaxation is a myth.
Lancet II, 809-810 (1974)

96. Texter, E.C. Jr., Patel, G.K., Malhotra, A., Morrison, E., Rayford, P.L., Boyd, C.M.:
Comparison of the effect of oral atropine and pirenzepine on lower esophageal sphincter pressure, esophageal emptying and gastroesophageal reflux: a preliminary report.
Proc. Symposium Stockholm 1982 (s. 1.)

97. Texter, E.C., Smith, H.W., Moeller, H.C., Barboka, C.J.:
Intraluminal pressures from the upper gastrointestinal tract: Correlation with motor activity in normal subjects and patients with esophageal disorders.
Gastroenterology 32, 1013-1024 (1957)

98. Tatsuta, M., Itoh, T., Okuda, S., Tamura, H., Baba, M., Yamamura, H.:
Inhibition of gastrin secretion by pirenzepine in treatment of gastric ulcer.
Scand J Gastroenterol 16, 269 (1981)

99. Van Thiel, D.H., Gavaler, J.S., Joshi, S.N., Sara, R.K., Stremple, J.:
Heartburn of pregnancy.
Gastroenterology 72, 666-668 (1977)

100. Van Thiel, D.H., Gavaler, J.S., Stremple, J.:
Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives.
Gastroenterology 71, 232-234 (1976)

101. Waldeck, F.:
A new procedure for functional analysis of the lower esophageal sphincter.
Pflügers Arch 335, 74-84 (1972)

102. Waldeck, F., Jennewein, H.M., Siewert, R.:
The continuous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter in humans.
Europ J Clin Invest 3, 331-337 (1973)

103. Weihrauch, T.R., Förster, Ch.F.:
A new transducer system for intraluminal esophageal manometry.
(Abstr.) Gastroenterology 72, 1147 (1977)

104. Weihrauch, T.R.:
Ein neues intrakorporales Meßwertwandlersystem für manometrische Funktionsprüfungen am oberen Gastrointestinaltrakt. Experimentelle Untersuchungen zur Methodik und klinischen Anwendung.
Mainz 1978

105. Weihrauch, T.R., Vallerius, P., Alpers, U., Ewe, K.:
Assessment of various factors influencing esophageal pressure measurement accuracy. II. Significance of the physiological factors in intraluminal manometry.
Klin Wochenschr 58, 287-292 (1980)

106. Weiser, H.F., Lepsien, G., Golenhofen, K., Schattenmann, G., Siewert, R.:
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Nifedipine auf die glatte Muskulatur des Ösophagus.
Zeitschrift f. Gastroenterologie 11, 15, 691-698 (1977)

107. Weiser, H.F., Lepsien, G., Golenhofen, K., Siewert, R.:
Clinical and experimental studies on the effect of nifedipine on smooth muscle of the esophagus and lower esophageal sphincter. In:
Gastrointestinal Motility in Health and Disease.
ed. H.L. Duthie, MTP Press Lancaster (1978)

108. Welch, R.W., Richs, P.H., Owensby, L.C., Schelper, B.:
The relation of lower esophageal sphincter pressure asymmetry to sphincter competency in patients with esophagitis and gastroesophageal reflux.
(Abstr.) Gastroenterology 74, 1111 (1978)

109. Welch, R.W., Drake, S.T.:
Normal lower esophageal sphincter pressure: a comparison of rapid vs slow pull-through techniques.
Gastroenterol, 78, 1446-1451 (1980)

110. Winans, Ch.S., Harris, L.D.:
Quantitation of LES competence.
Gastroenterology 52, 773-778 (1967)

111. Winans, Ch.S.:
Alteration of lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distension.
Gastroenterology 63, 380-388 (1972)

112. Winans, Ch.S.:
Manometric asymmetry of the lower esophageal high-pressure-zone.
Dig Dis 22, 348-354 (1977)

113. Winship, D.H., Viegas, De Antrade, S.R., Zboralske, F.F.:
Influence of bolus temperature on human esophageal motor function.
J. Clin Invest 49, 243-250 (1970)

114. Zabinski, M.P., Spiro, H.M., Biancani, P.:
Influence of perfusion rate and compliance on esophageal manometry.
J Appl Phys 38, 177-180 (1975)

L e b e n s l a u f (tabellarisch)

Geburt: 16.09.1961 in Berlin

Eltern: Professor Karlheinz Beuth
Studienrätin Gisela Beuth, geb. Latacz

Bildungsweg:

1967 - 1971	Grundschule auf dem Tempelhofer Feld
1971 - 1972	Goethe-Gymnasium, Berlin
1972 - 1979	Katholische Schule Liebfrauen, Berlin
Sommer 1979	Abitur
1976 - 1980	Laienstudium der Musik an der Hochschule der Künste Berlin
Winter 1979	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
Sommer 1981	Physikum
Sommer 1982	1. Staatsexamen
März 1982	Famulaturen auf der Inneren Abteilung der Universitätsklinik
März 1983	
August 1983	Innsbruck
Juli 1983	Famulatur in der Praxis der Inneren Medizin bei Herrn Prof. Dr. Carl Geser, Garmisch-Partenkirchen
März 1984	Famulatur an der Universitätsfrauenklinik Innsbruck
Sommer 1984	2. Staatsexamen
Oktober 84	Beginn des Praktischen Jahres
Oktober 85	3. Staatsexamen

Berlin, den 10.06.1986

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen

- Herrn Prof. Dr. K.E. Hampel und
- Herrn Oberarzt Dr. H.D. Janisch

für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die anregende wissenschaftliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. G. Fuchs für die freundliche Beratung und Hilfestellung hinsichtlich des statistischen Auswertungsverfahrens.